



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **05194470 A**(43) Date of publication of application: **03 . 08 . 93**

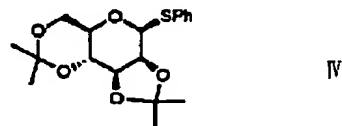
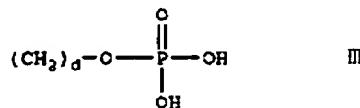
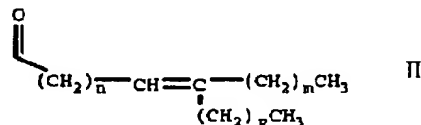
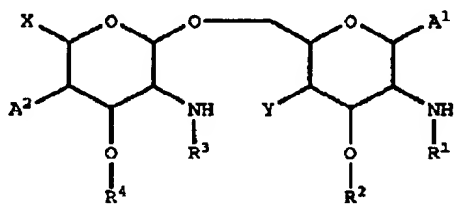
(51) Int. Cl.

**C07D309/10**  
**A61K 31/35**(21) Application number: **04271291**(22) Date of filing: **09 . 10 . 92**(30) Priority: **11 . 10 . 91 US 91 776100**  
**25 . 08 . 92 US 92 935050**(71) Applicant: **EISAI CO LTD**(72) Inventor: **UIRIAMU JIEI KURISUTO**  
**RIN DEII HOOKINSU**  
**ASANO OSAMU**  
**KAWADA TSUTOMU**  
**KOBAYASHI SEIICHI**  
**DANIERU PII ROSHINIYOORU****(54) ANTI-ENDOTOXIN COMPOUND****(57) Abstract:**

PURPOSE: To obtain the subject new anti-endotoxin compound useful for treating activation through a lipopolysaccharide (LPS) which serves as a medium for septic shocks, viral infectious diseases, etc.

CONSTITUTION: The objective compound expressed by formula I [at least one of  $R^1$  to  $R^4$  is formula II, etc.;  $A^1$  and  $A^2$  are H, OH,  $OCH_3$ , formula III (d is 0-5), etc.; X is H,  $(CH_2)_tCH_3$  (t is 0-14),  $(CH_2)_tOH$ , etc.; Y is H, OH,  $O(CH_2)_wCH_3$  (w is 0-14), halogen, etc.]. This compound expressed by formula I is obtained by reacting a mannopyranoside expressed by formula IV with a catalytic amount of naphthalene in the presence of lithium to provide a product, reacting the resultant product with ammonium cerium nitrate and an alkali metallic azide, then reacting the prepared product with sodium nitrate, further reacting the obtained product with lithium bis(trimethylsilyl)amide, etc.

COPYRIGHT: (C)1993,JPO&amp;Japio



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 5 - 1 9 4 4 7 0

(43) 公開日 平成 5 年 (1993) 8 月 3 日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

C07D309/10

A61K 31/35

識別記号

ADZ

庁内整理番号

7729-4C

7252-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 177 (全 179 頁)

(21) 出願番号 特願平 4 - 2 7 1 2 9 1

(22) 出願日 平成 4 年 (1992) 10 月 9 日

(31) 優先権主張番号 776100

(32) 優先日 1991 年 10 月 11 日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(31) 優先権主張番号 935050

(32) 優先日 1992 年 8 月 25 日

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 000000217

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

(72) 発明者 ウィリアム ジェイ クリスト

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 018

10, アンドバー, サザーランド ストリ

ート 10

(72) 発明者 リン ディー ホーキンス

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 018

30, ハバーヒル, ブリケット ヒル サ

ークル 57

(74) 代理人 弁理士 古谷 馨 (外 3 名)

最終頁に続く

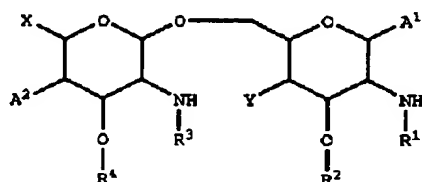
(54) 【発明の名称】 抗-エンドトキシン化合物

(57) 【要約】

【目的】 敗血症性ショック及びウィルス感染症の LPS を介する活性化の治療に有効なリポ A 類縁体を提供する。

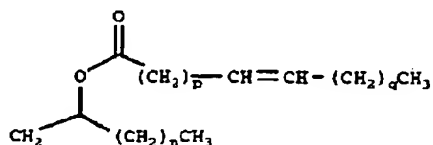
【構成】 下記式で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【化 1】



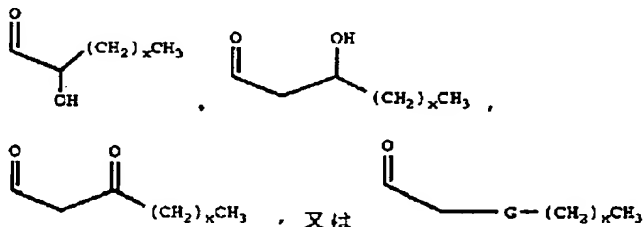
【式中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 又は R<sup>4</sup> は少なくとも 1 つが、

【化 2】



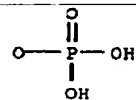
(式中、n は 6 ~ 10、p、q は 6 ≤ (p + q) ≤ 10) 等であり、残りは

【化 3】



(式中、x は 6 ~ 11、G は SO または SO<sub>2</sub>) 等であり、A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> は

【化 4】

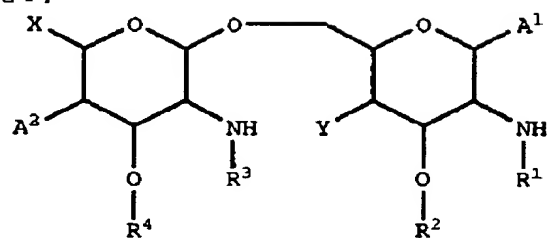


等であり、X は CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub> (式中、v は 1 ~ 3) 等であり、Y は OH 等である。]

【特許請求の範囲】

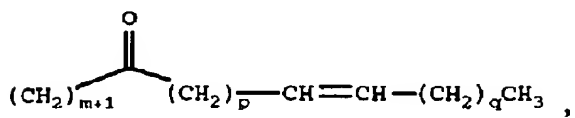
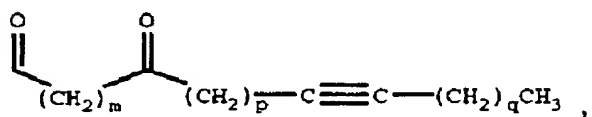
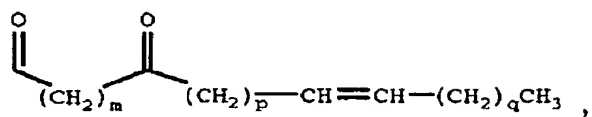
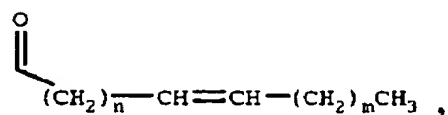
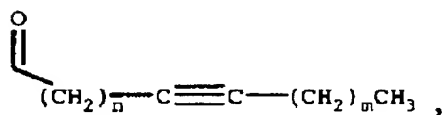
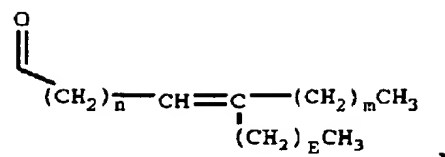
【請求項 1】 式：

【化 1】



【式中、R¹、R²、R³又はR⁴の少なくとも1つは、

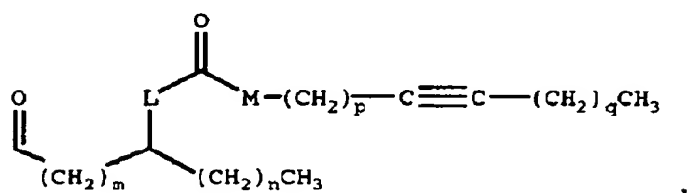
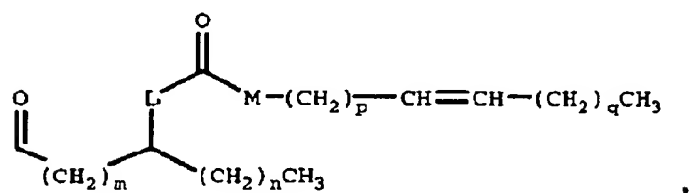
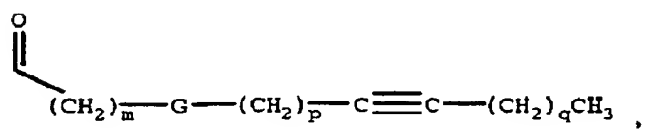
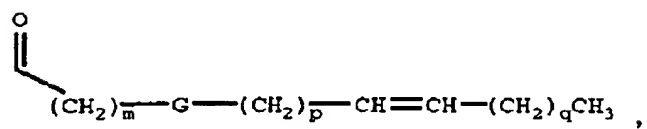
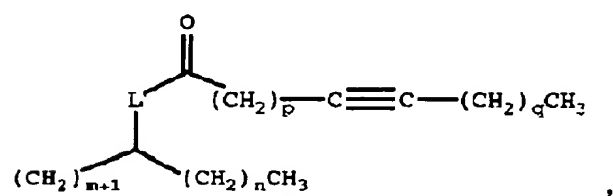
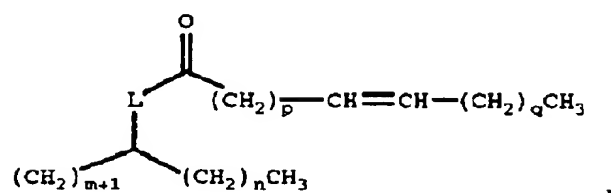
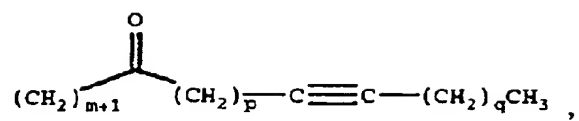
【化 2】



【化 3】

3

4

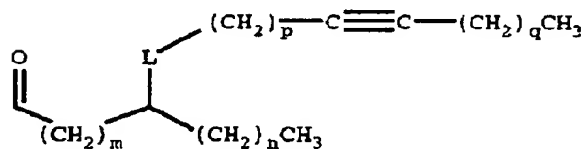
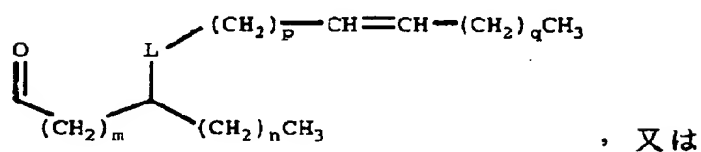
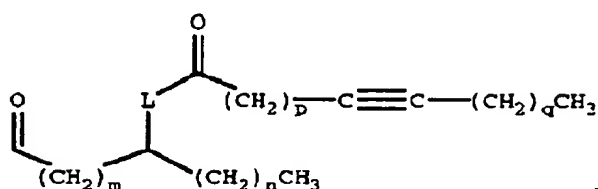
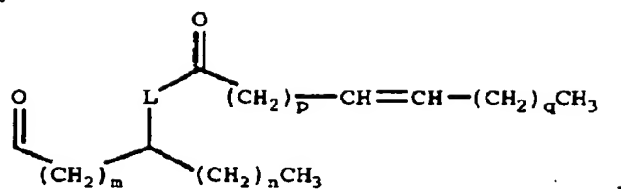


〔化 4〕



5

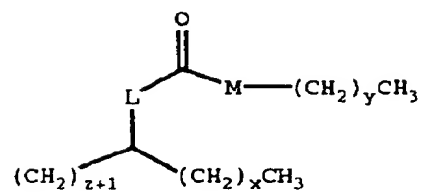
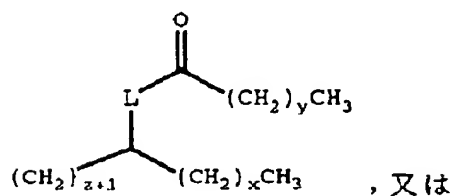
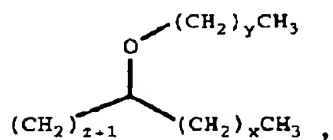
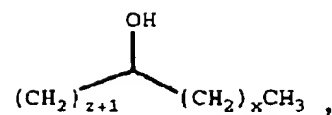
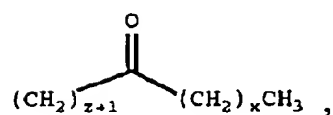
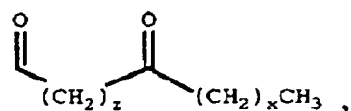
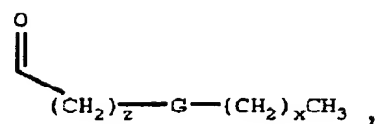
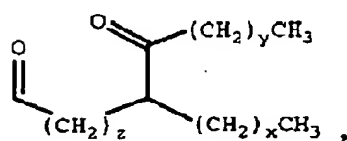
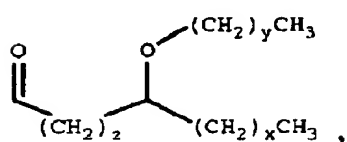
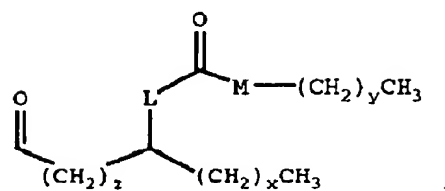
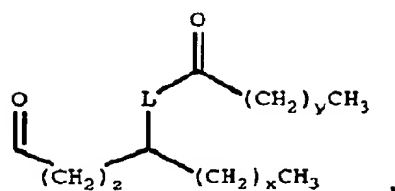
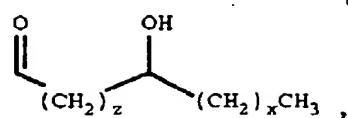
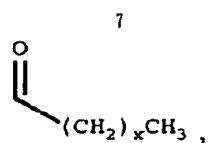
6



(式中、各 Lは0、N又はCであり；各 Mは0又はNであり；各 Eは、独立して0から14までの整数であり；各 Gは、独立してN、0、S、S0又はS0<sub>i</sub>であり；各 mは、独立して0から14までの整数であり；各 nは、独立して、0から14までの整数であり；各 pは、独立して0

から10までの整数であり；各 qは、独立して0から10までの整数である)であり；残りのR<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>1</sup>の各々は、独立して、

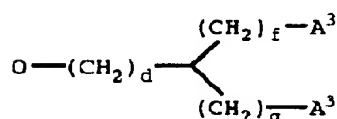
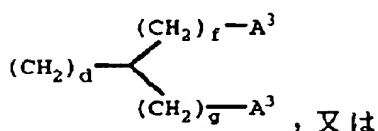
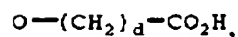
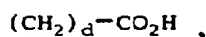
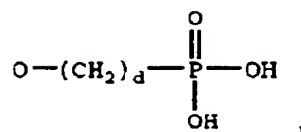
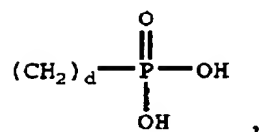
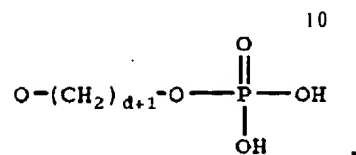
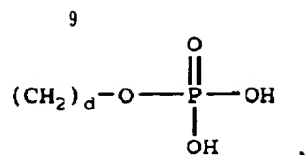
【化5】



(式中、各 Lは0、N又はCであり；各 Mは0又はNであり；各 xは、独立して、0から14までの整数であり；各 yは、独立して、0から14の整数であり；各 zは、独立して、0から10までの整数であり；各 Gは、独立し

て、N、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>である)であり；各 A'とA<sup>2</sup>は、独立して、H、OH、OCH<sub>3</sub>、

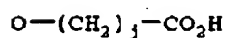
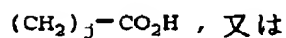
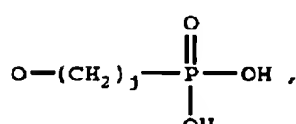
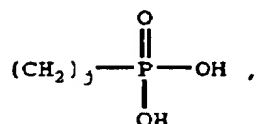
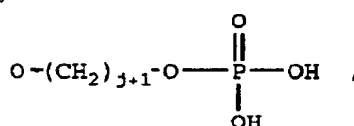
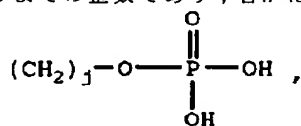
【化6】



{式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A' は、

独立して、

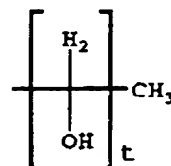
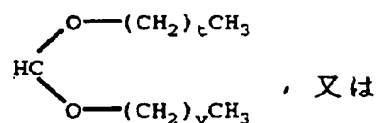
【化 7】



(式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である) であり；X は H, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, OPO(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, OPO(OH)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>

, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, -O-R',

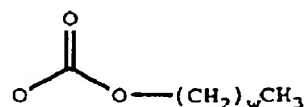
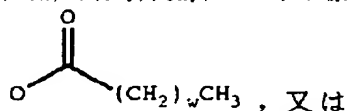
【化 8】



(式中、各 t と v は、それぞれ独立して、0 から 14 までの整数であり；R' は R' ~ R' に対する上記定義のいずれかである) であり；Y は H, OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, ハロゲン原

子,

【化 9】

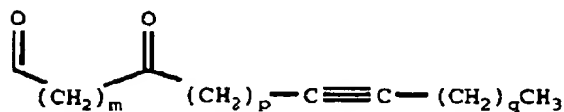
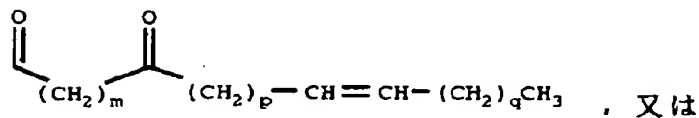
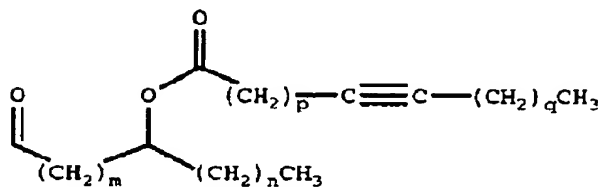
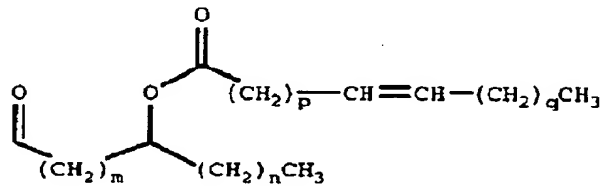
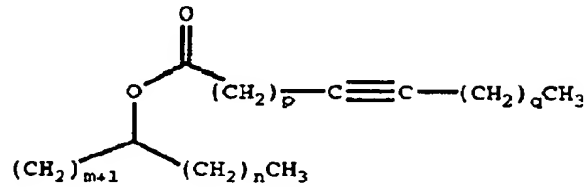
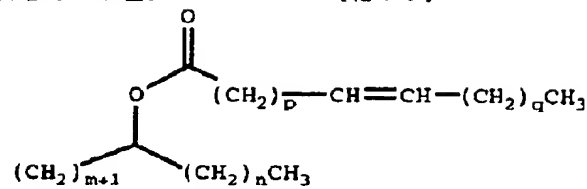


11

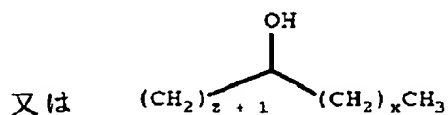
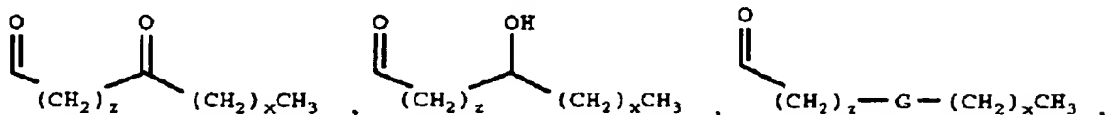
12

(式中、wは0から14までの整数である)である]で示  
される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 又は $R^4$ の少なくとも1つが、  
【化10】

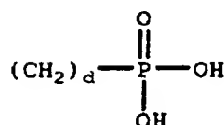
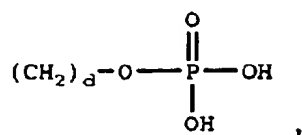


(式中、各mは、独立して、0から10までの整数である)であり；残りの $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ 及び $R^4$ の各々が、独立して、  
各nは、独立して、0から10までの整数であり；各独立して、  
pとqに対しては、独立して、 $0 \leq (p+q) \leq 12$ で 40 【化11】



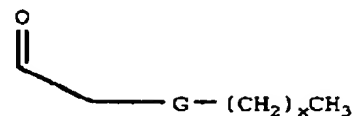
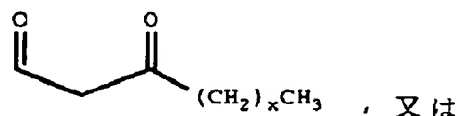
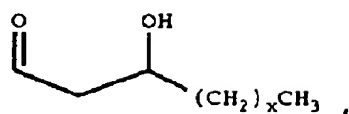
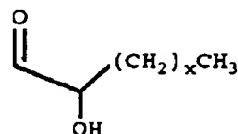
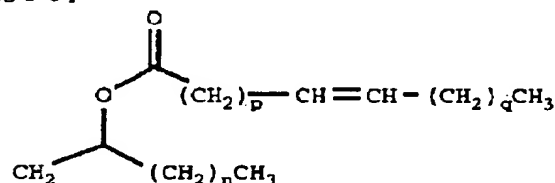
(式中、各xは、独立して、0から10までの整数である) 50 ；各zは、独立して、0から3までの整数であり；各

Gは、独立して、SO又はSO<sub>2</sub>である）であり；各A'とA'が、独立して、



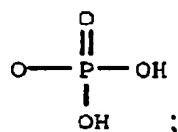
（式中、各dは、独立して、0から2までの整数である）であり；XがH、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub>又は(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub>（式中、tは0から6までの整数であり；vは0～6の整数である）であり；YがOH又はハロゲン原子である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 R', R', R'又はR'の少なくとも1つが、  
【化13】



（式中、各xは、独立して、6から11までの整数であり；各Gは、独立して、SO又はSO<sub>2</sub>である）であり；各A'とA'が、独立して、

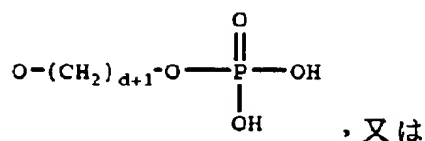
【化15】



であり；XがCH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、又はCH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub>（式中、vは1から3までの整数である）であり；YがOHである請求項2記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 nが6である請求項2又は3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【化12】



（式中、各nは、独立して、6から10までの整数であり；各pとqは、独立して6 ≤ (p+q) ≤ 10である）であり；残りのR', R', R'及びR'の各々が、独立して、  
【化14】

【請求項5】 qが5である請求項2又は3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 xが6である請求項2又は3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

40 【請求項7】 xが10である請求項2又は3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項8】 前記化合物がリジン塩である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

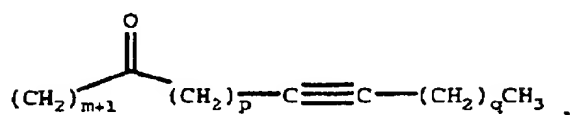
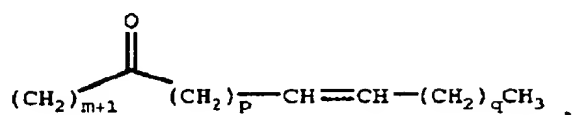
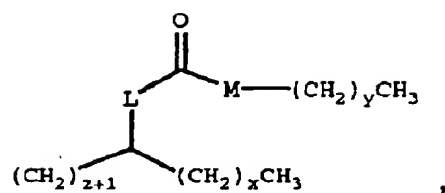
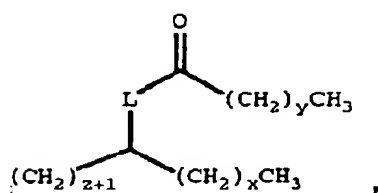
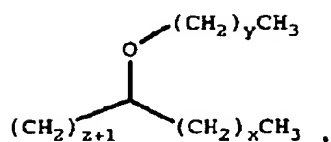
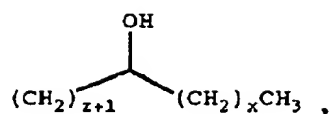
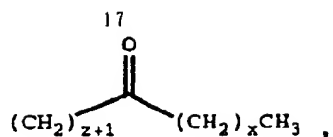
【請求項9】 前記化合物がトリス塩である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項10】 前記化合物がアンモニウム塩である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

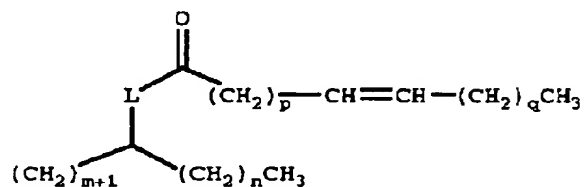
【請求項11】 前記化合物がナトリウム塩である請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

50 【請求項12】 前記化合物がB274である請求項1記載

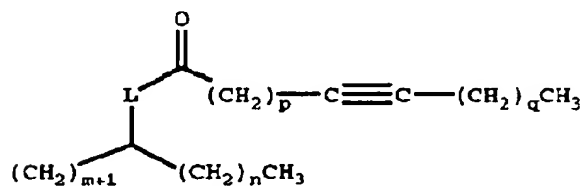




【化 1 8】



, 又は



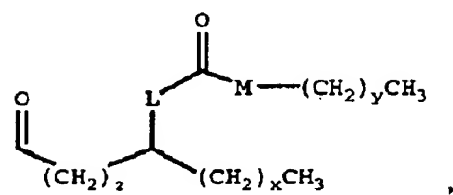
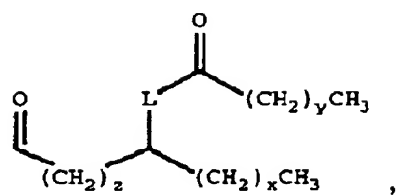
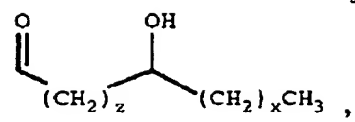
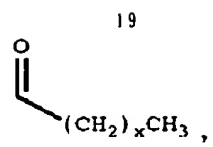
(式中、各 L は O、N 又は C であり；各 M は O 又は N であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立し

て、0 から 14 の整数であり；各 y は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数である) であり；残りの R'、R'、R' 及び R' の各々は、独立して、

【化 1 9】

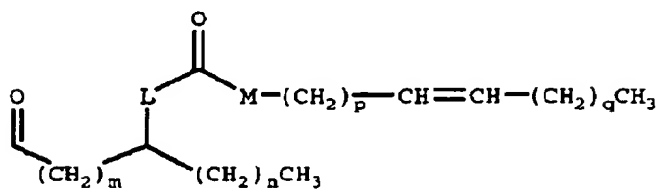
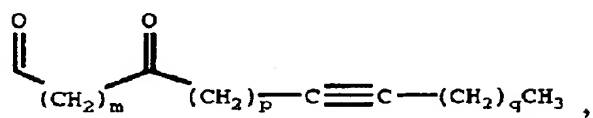
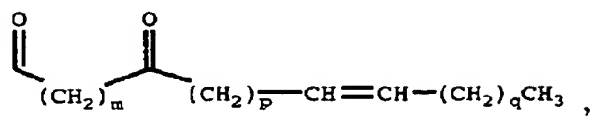
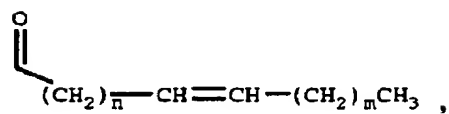
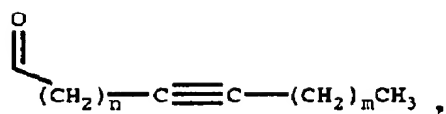
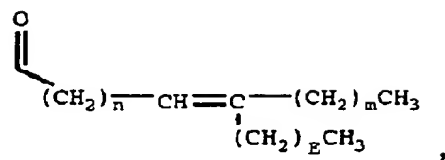
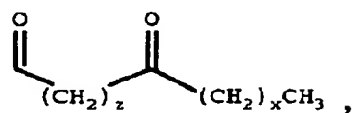
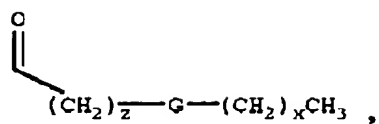
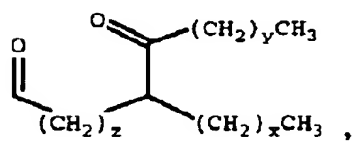
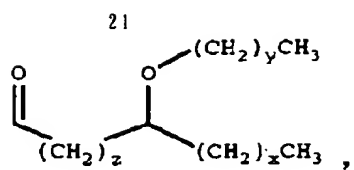
( 11 )

特開平 5 - 1 9 4 4 7 0



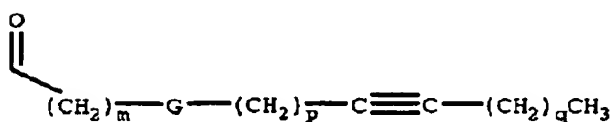
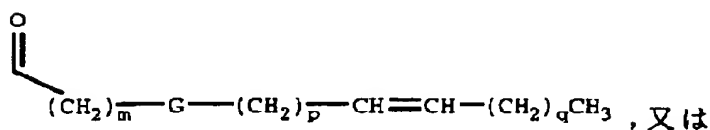
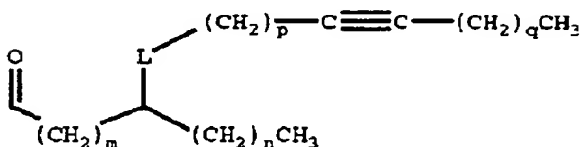
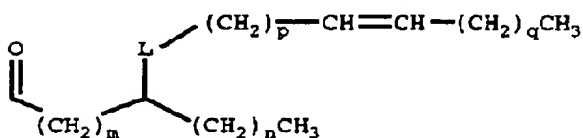
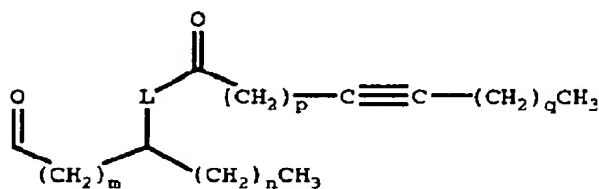
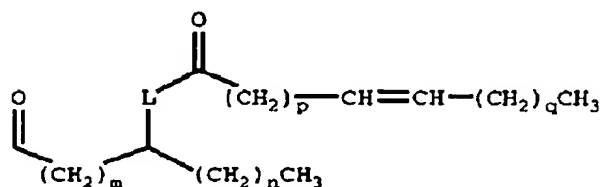
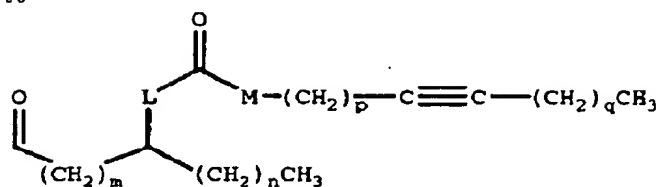
[ 化 2 0 ]





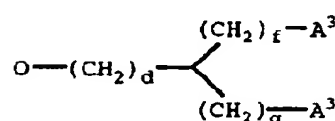
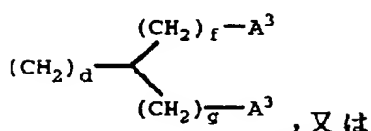
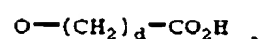
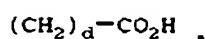
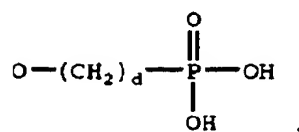
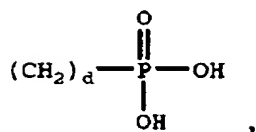
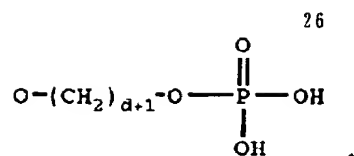
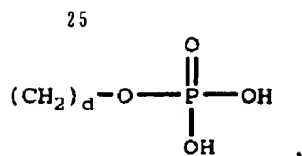
23

24



(式中、各 L は、独立して、0、N 又は C であり；各 M は 0 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、

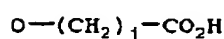
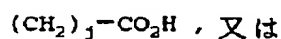
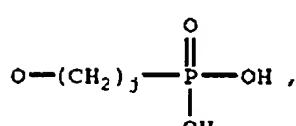
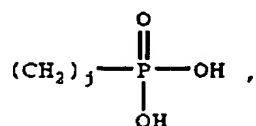
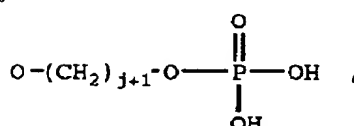
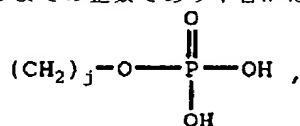
独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 G は、N、0、S、SO 又は SO<sub>2</sub> である）であり；各 A' と A' は独立して、H、OH、  
【化 22】



{式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A<sup>3</sup> は独

立して、

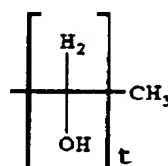
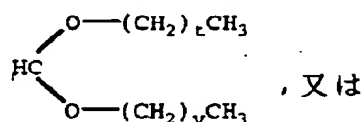
【化 2 3】



{式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である} であり；X は H, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, -O

-R<sup>1</sup>,

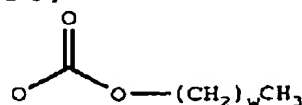
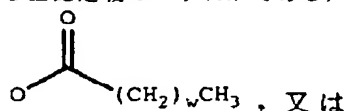
【化 2 4】



{式中、各 t と v は、独立して、0 から 14 までの整数であり；R<sup>1</sup> は R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> に対する上記定義のいずれかである}

であり；Y は H, OH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>, CH<sub>3</sub>, ハロゲン原子,

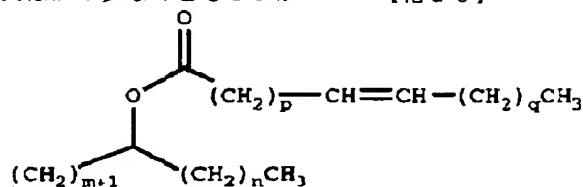
【化 2 5】



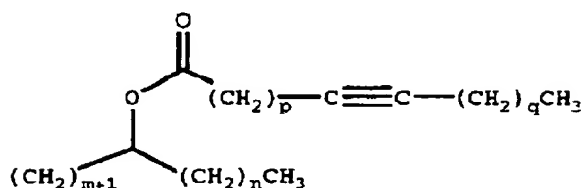
{式中、w は 0 から 14 までの整数である} である} で示 50 される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 8】  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  又は  $R^4$  の少なくとも 1 つが

【化 2 6】

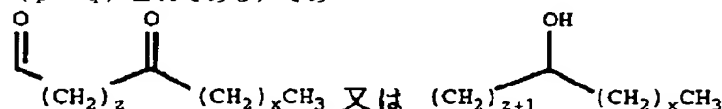


又は



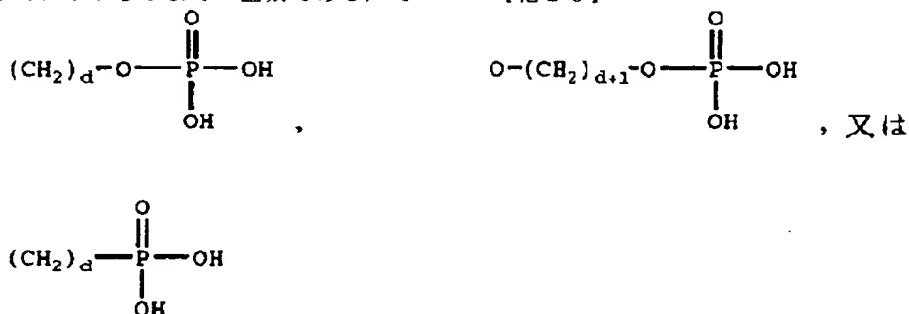
(式中、各  $m$  は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各  $n$  は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各  $p$  と  $q$  は、独立して、 $0 \leq (p + q) \leq 12$  である) であ

り；残りの  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  の各々が、独立して、  
【化 2 7】



(式中、各  $x$  は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各  $z$  は、独立して、0 から 3 までの整数である) で

あり；各  $A^1$  と  $A^2$  が、独立して、  
【化 2 8】



(式中、各  $d$  は、独立して、0 から 2 までの整数である) であり； $X$  が  $\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_t \text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_t \text{O}(\text{CH}_2)_v \text{CH}_3$  又は  $(\text{CH}_2)_t \text{CH}_3$  (式中、 $t$  は 0 から 6 までの整数であり； $v$  は 0 ~ 6 の整数である) であり； $Y$  が  $\text{OH}$  である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 5 9】  $n$  が 6 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 0】  $q$  が 5 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 1】  $x$  が 6 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 2】  $x$  が 10 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 3】 前記化合物がリジン塩である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 4】 前記化合物がトリス塩である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 5】 前記化合物がアンモニウム塩である請 50

求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 6】 前記化合物がナトリウム塩である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 7】 前記化合物が B415 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 8】 前記化合物が B459 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 6 9】 前記化合物が B460 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 0】 前記化合物が B465 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 1】 前記化合物が B466 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 2】 前記化合物が B477 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 3】 前記化合物が B479 である請求項 57 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 4】 前記化合物が B510 である請求項 57 記載

の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 5】 前記化合物が B427 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

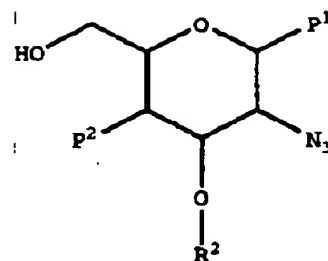
【請求項 7 6】 前記化合物が B464 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 7】 前記化合物が B531 である請求項 58 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7 8】 前記化合物又はその薬理学的に許容される塩を生理的に受容されるキャリアー中に配合する請求項 1 又は 57 に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を実質的に含む治療用組成物。

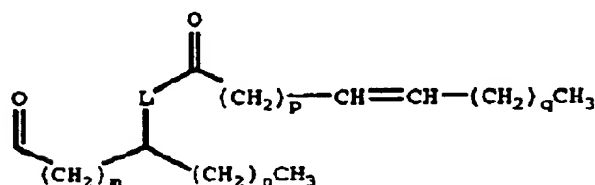
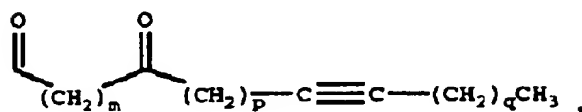
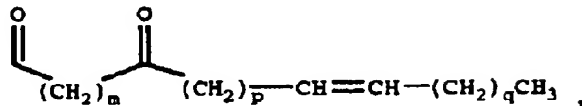
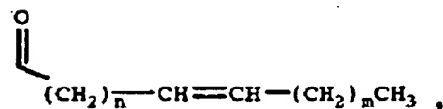
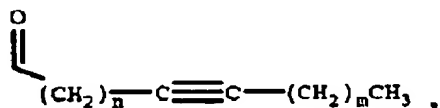
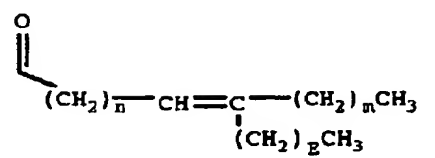
【請求項 7 9】 式：

【化 2 9】



【式中、R<sup>1</sup>は

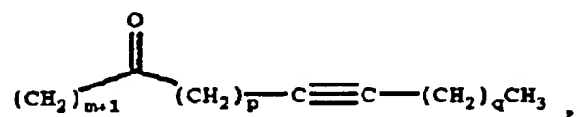
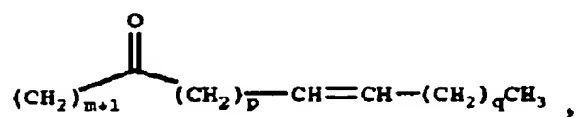
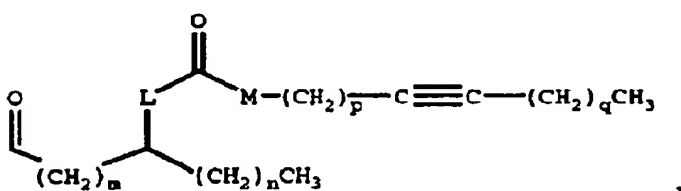
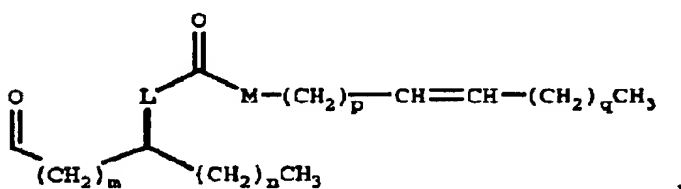
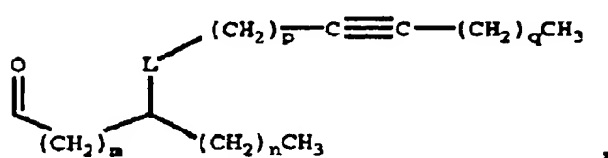
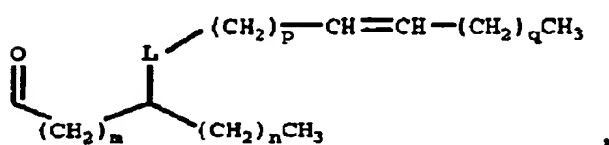
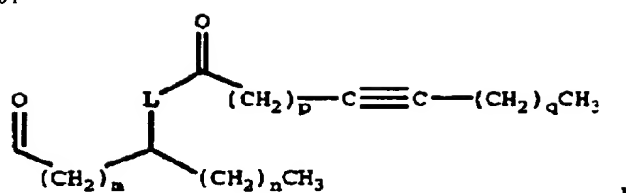
【化 3 0】

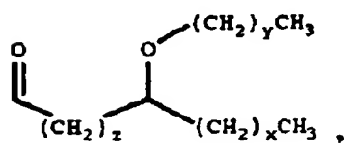
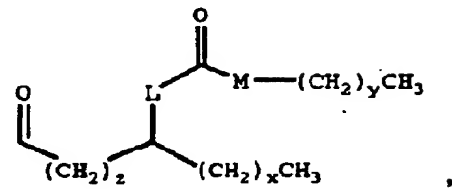
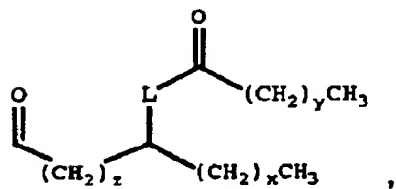
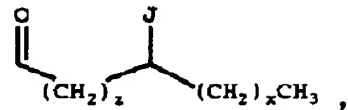
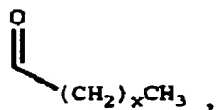
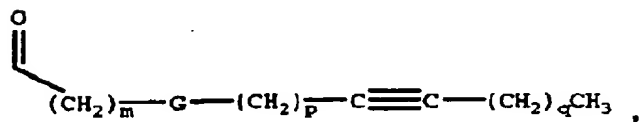
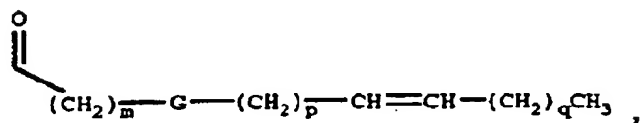
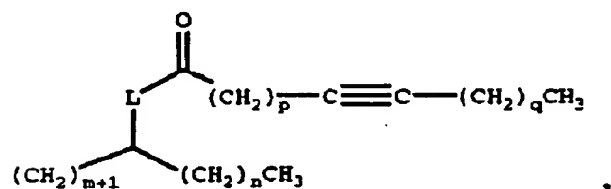
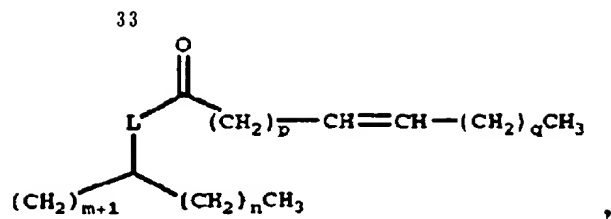


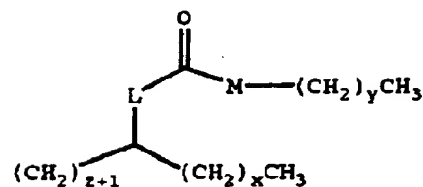
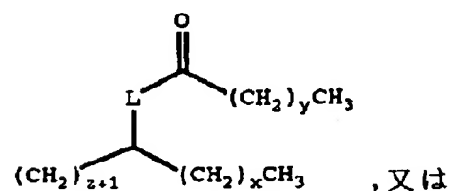
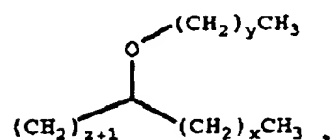
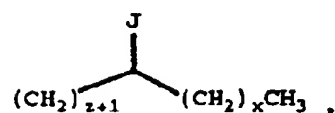
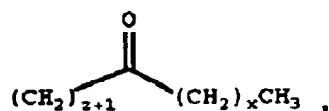
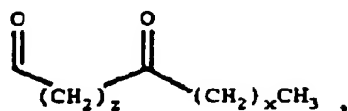
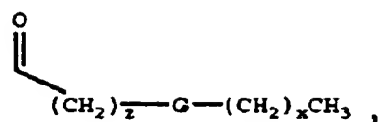
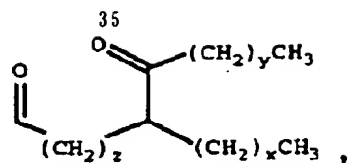
【化 3 1】

31

32



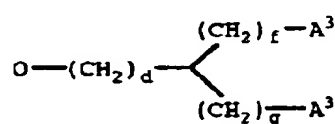
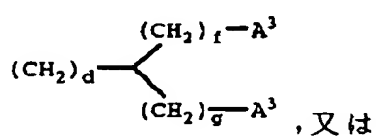
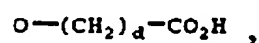
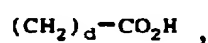
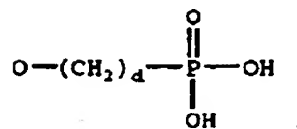
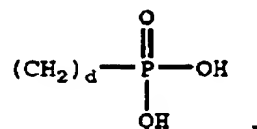
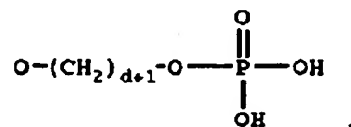
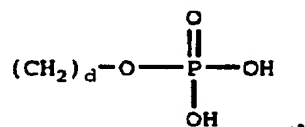




(式中、各 Jは、独立して、OH又は保護されたOHであり；各 Lは、N 又はC であり；各 Mは、O又はNであり；各 Eは、独立して、0から14までの整数であり；各 mは、独立して、0から14までの整数であり；各 nは、独立して、0から14までの整数であり；各 pは、独立して、0から10までの整数であり；各 qは、独立して、0から10までの整数であり；各 xは、独立して、0から14

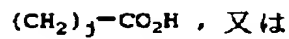
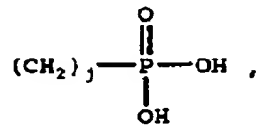
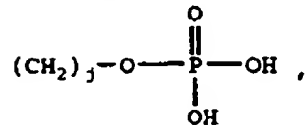
までの整数であり；各 yは、独立して、0から14までの整数であり；各 zは、独立して、0から10までの整数であり；各 Gは、独立して、N, O, S, SO又はSO<sub>2</sub> である）であり；P'はOH、保護されたOH、又は保護されたA'基であり、各A'基は、

【化34】

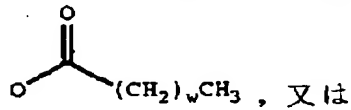




〔式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A' は、



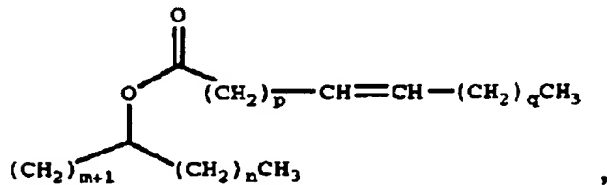
〔式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である〕であり；P' は H, ハロゲン原子, OH, 保護



〔式中、w は 0 から 14 までの整数である〕である〕で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

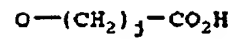
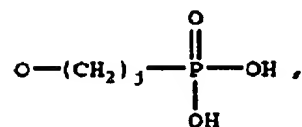
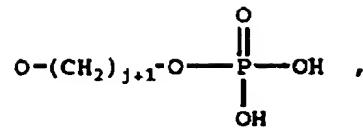
【請求項 80】 R' が

【化 37】



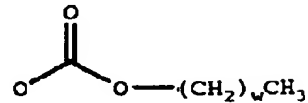
独立して、

【化 35】

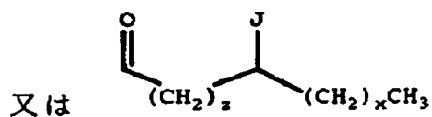
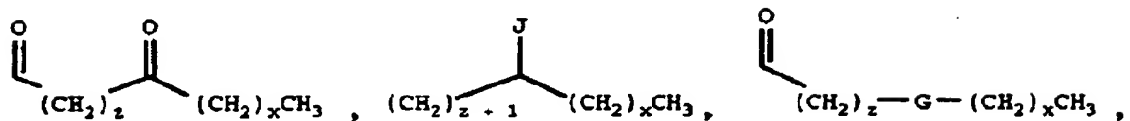
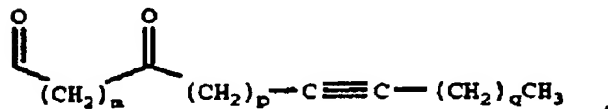
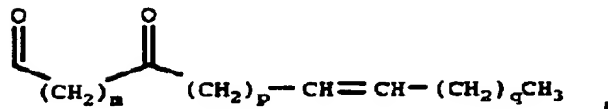
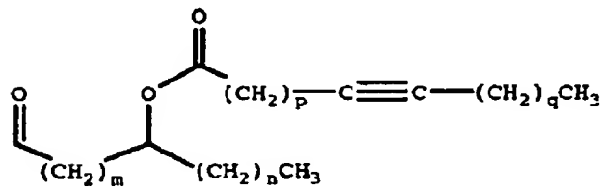
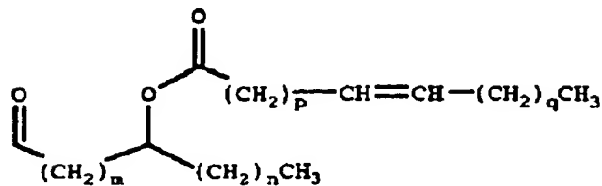
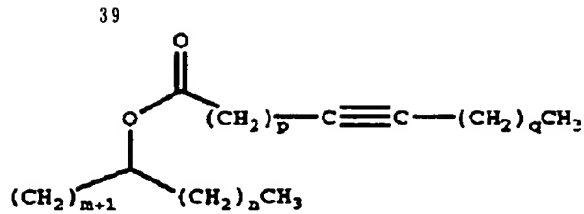


された OH, O(CH<sub>3</sub>), CH<sub>3</sub>,

【化 36】



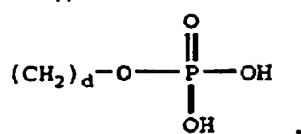
【化 38】



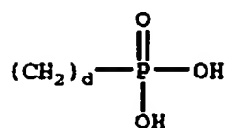
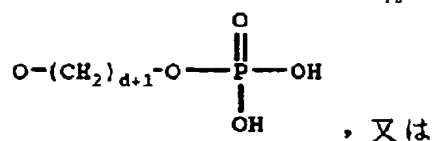
(式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、S<sub>0</sub>

又は S<sub>0</sub> であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p + q) ≤ 12 である) であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり、各 A' 基は、  
【化 39】

41



42

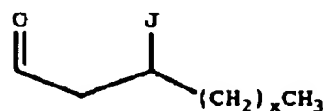
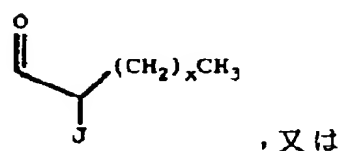
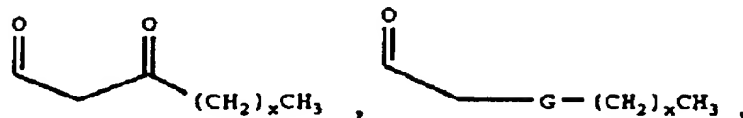
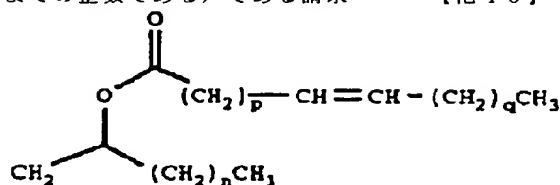


(式中、各 d は、独立して、0 から 2 までの整数である) であり ; P' は H、OH、保護された OH 又は O(CH<sub>3</sub>), CH<sub>3</sub>, (式中、w は 0 から 3 までの整数である) である請求

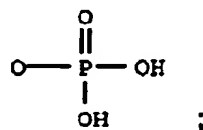
項 79 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 1】 R' が

【化 4 0】



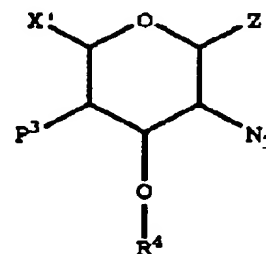
(式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり ; 各 x は、独立して、6 から 11 までの整数であり ; 各 G は、独立して、SO 又は SO<sub>2</sub> であり ; 各 n は、独立して、6 から 10 までの整数であり ; 各 p と q は、独立して、6 ≤ (p + q) ≤ 10 である) であり ; P' が OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり、A' 基が、  
【化 4 1】



項 80 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 2】 式 ;

【化 4 2】



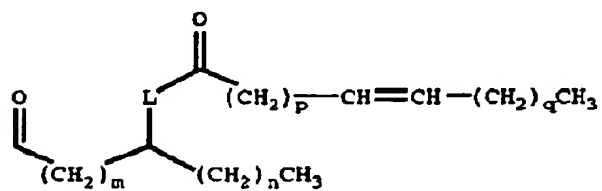
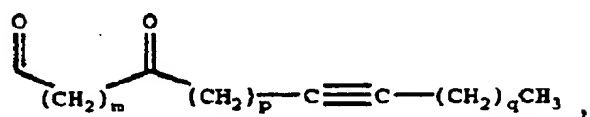
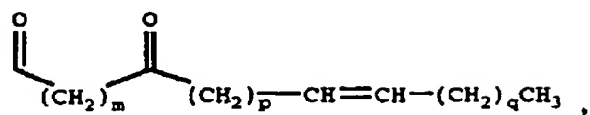
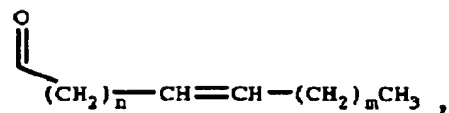
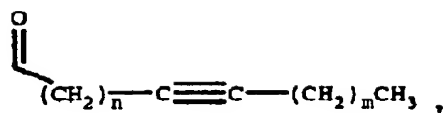
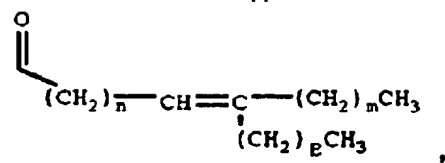
(式中、R' は、

【化 4 3】

であり ; P' が H、OH、保護された OH 又は OCH<sub>3</sub> である請求

43

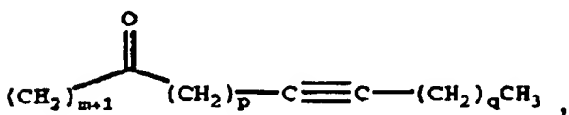
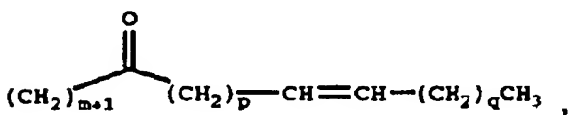
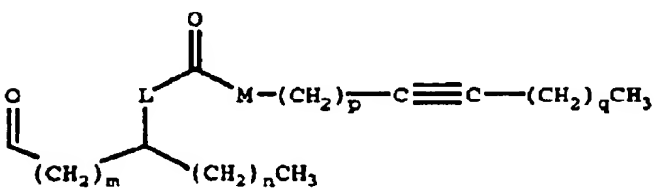
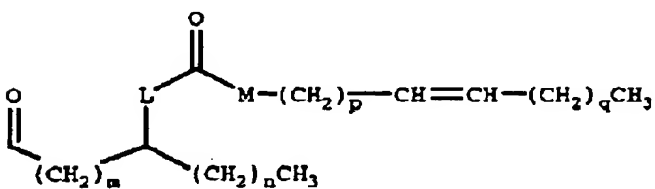
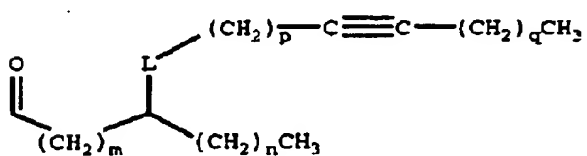
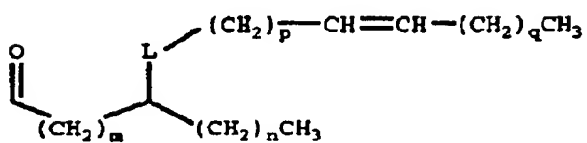
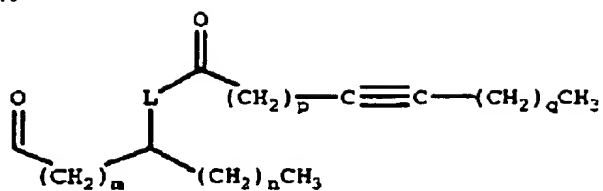
44

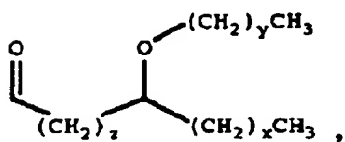
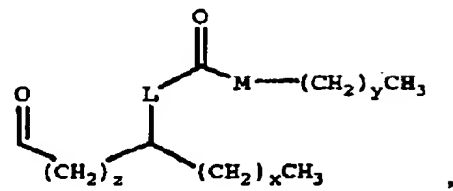
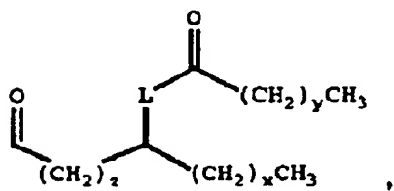
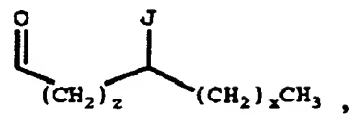
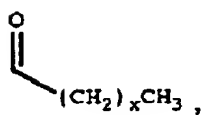
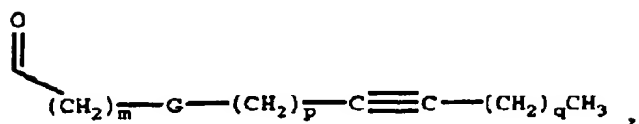
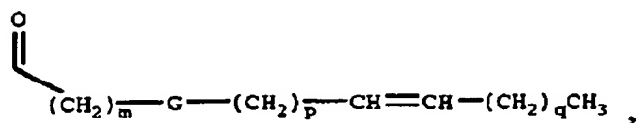
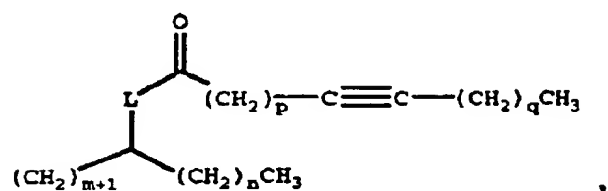
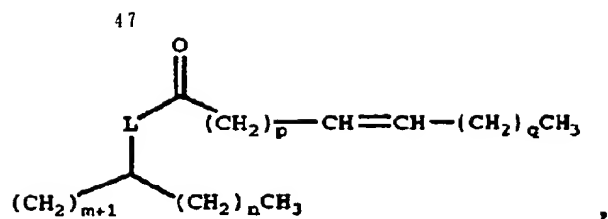


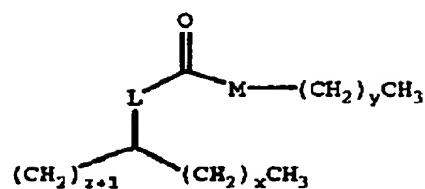
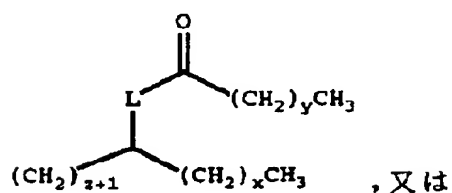
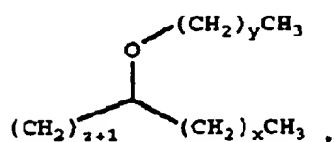
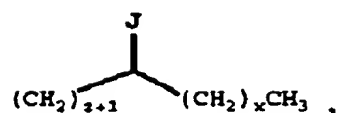
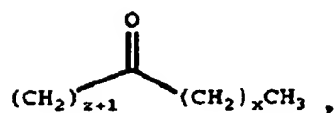
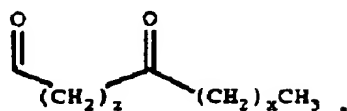
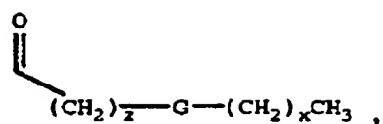
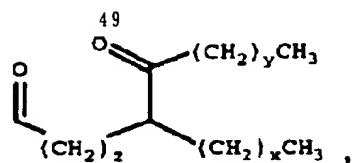
【化 4 4】

45

46



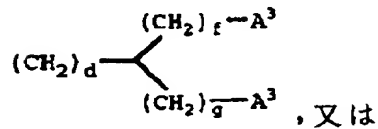
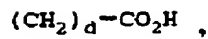
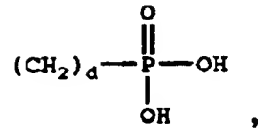
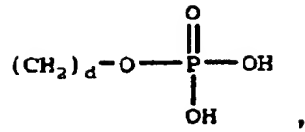




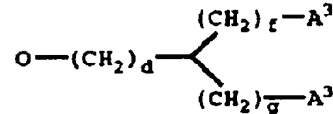
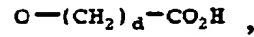
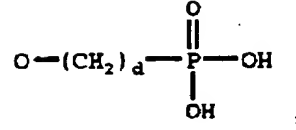
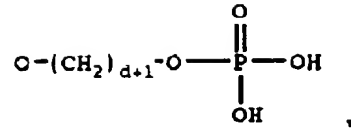
(式中、各 Jは、独立して、OH又は保護されたOHであり； Lは O、N 又は Cであり； 各 Mは O又はN であり； 各 Eは、独立して、0 から14までの整数であり； 各 mは、独立して、0 から14までの整数であり； 各 nは、独立して、0 から14までの整数であり； 各 pは、独立して、0 から10までの整数であり； 各 qは、独立して、0 から10までの整数であり； 各 xは、独立して、0 から14

までの整数であり； 各 yは、独立して、0 から14までの整数であり； 各 zは、独立して、0 から10までの整数であり； 各 Gは、独立して、N、O、S、SO 又はSO<sub>2</sub>である）であり； ZはOH、保護されたOH、活性化OH又は置換可能な脱離基であり； P'はOH、保護されたOH、OCH<sub>3</sub>、A' 又は保護されたA' であり、前記A' は  
【化 4 7】

51



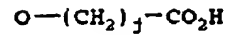
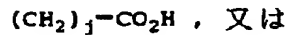
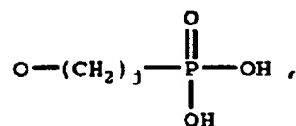
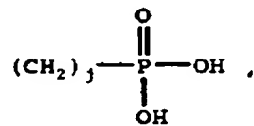
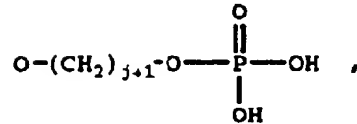
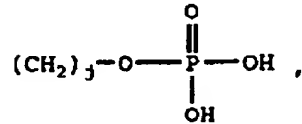
52



〔式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A<sup>3</sup> は、独立

して、

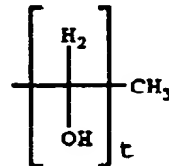
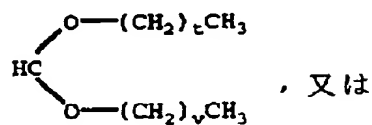
20 【化 4 8】



〔式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である〕であり；X' は X 又は保護された X 基であり、前記 X 基は、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>O(C

H<sub>2</sub>)、CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OP(O)(OH)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-CH=CH-(C H<sub>2</sub>)、CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O-R<sup>5</sup>、

【化 4 9】



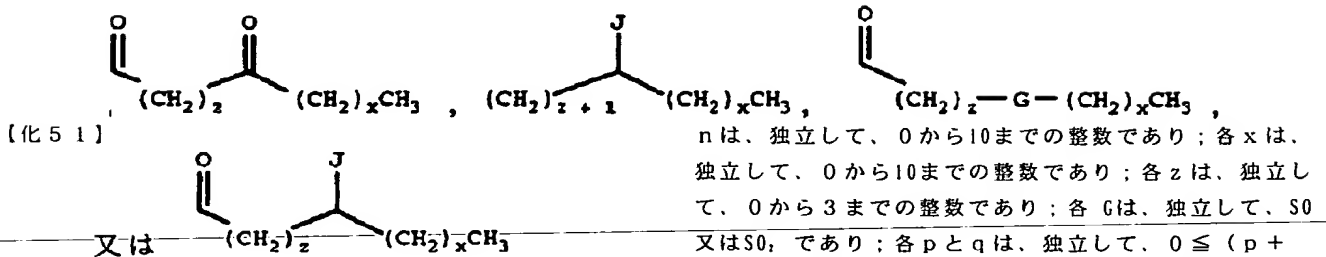
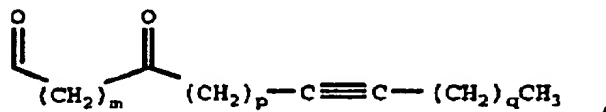
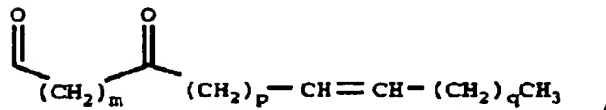
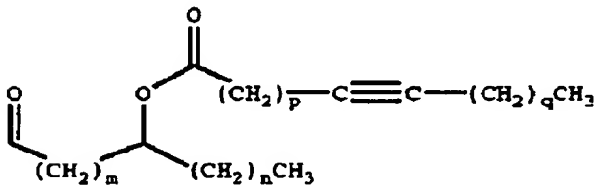
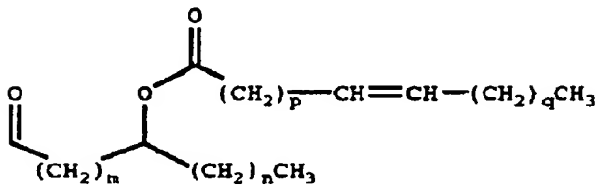
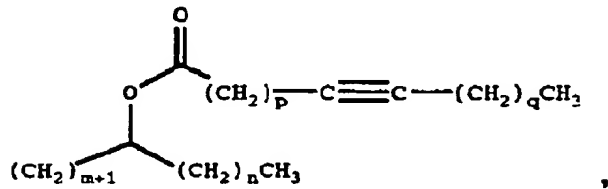
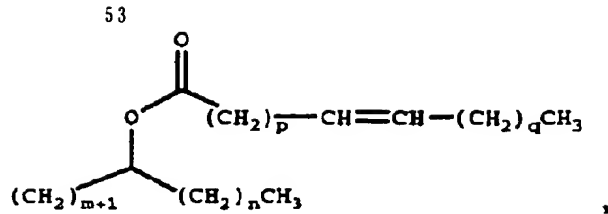
〔式中、各 t と v は、独立して、0 から 14 までの整数であり；R<sup>5</sup> は R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> に対する上記定義のいずれかである〕で示される化合物又はその薬理学的に許容

される塩。

【請求項 8 3】 R<sup>4</sup> が

【化 5 0】



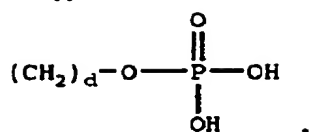


(式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各

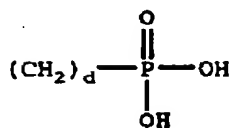
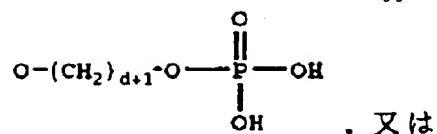
n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、SO 又は SO<sub>2</sub> であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p + q) ≤ 12 である) であり；各 P' が H、OH、保護された OH、A' 又は保護された A' であり、A' が

【化 5 2】

55



56

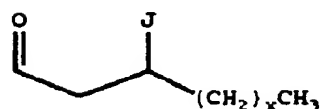
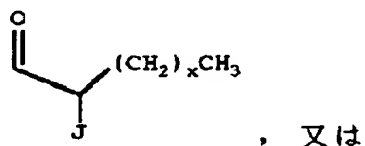
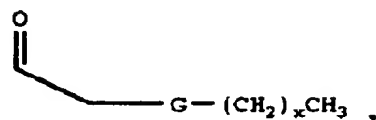
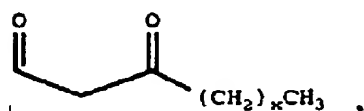
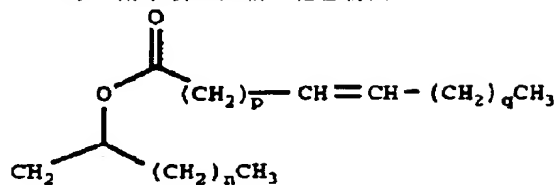


(式中、各  $d$  は、独立して、0 から 2 までの整数である) であり;  $X'$  が  $\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$  又は  $(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$  (式中、 $t$  は 0 から 6 までの整数であり;  $v$  は 0 ~ 6 の整数である) である請求項 82 記載の化合物又

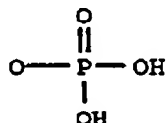
はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 84】  $R'$  が

【化 53】



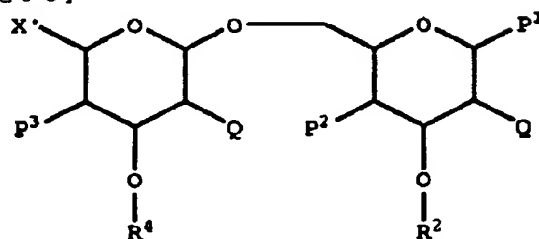
(式中、各  $J$  は、独立して、 $\text{OH}$  又は保護された  $\text{OH}$  であり; 各  $x$  は、独立して、6 から 11 までの整数であり; 各  $G$  は、独立して、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  であり; 各  $n$  は、独立して、6 から 10 までの整数であり; 各  $p$  と  $q$  は、独立して、 $6 \leq (p+q) \leq 10$  である) であり;  $P'$  が  $\text{OH}$ 、保護された  $\text{OH}$ 、 $A'$  又は保護された  $A'$  であり、 $A'$  が



載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 85】 式:

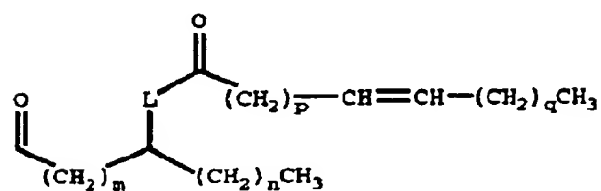
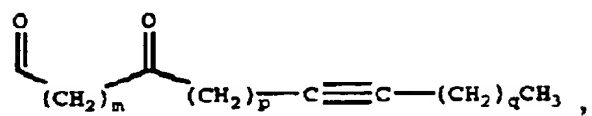
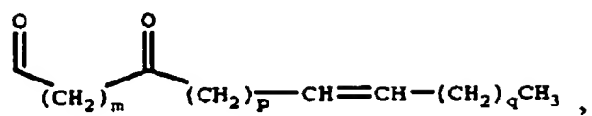
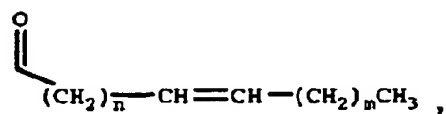
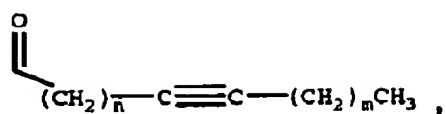
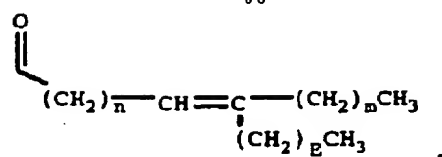
【化 55】



(式中、各  $R^1$  と  $R^4$  は、独立して、

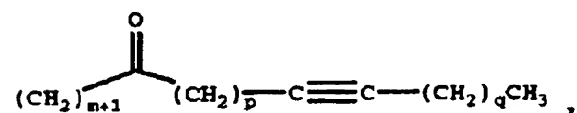
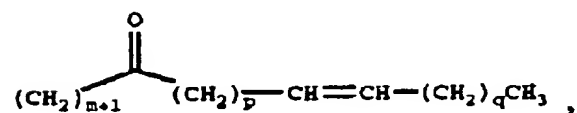
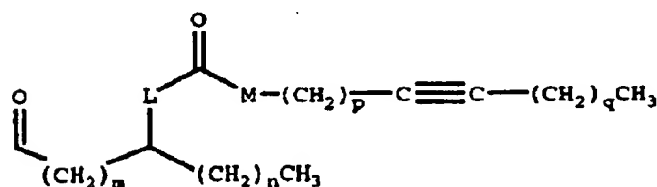
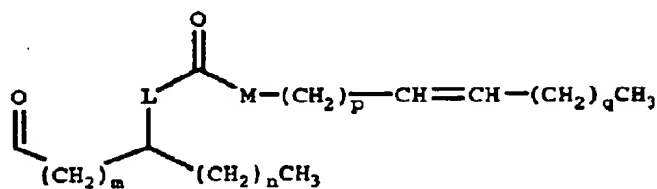
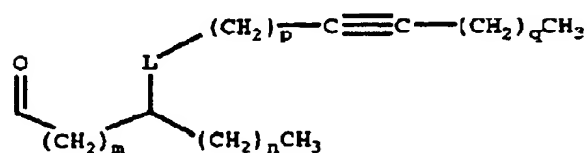
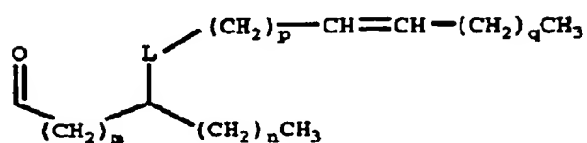
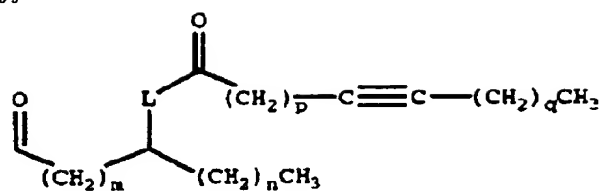
【化 56】

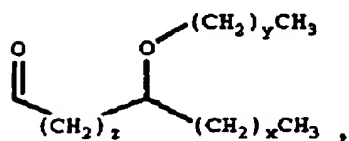
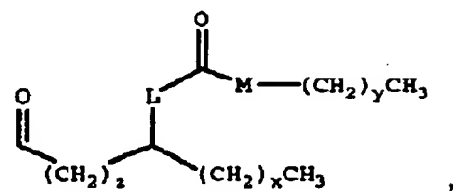
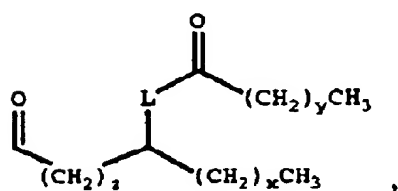
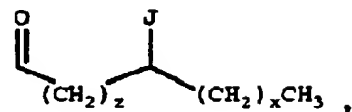
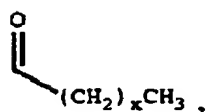
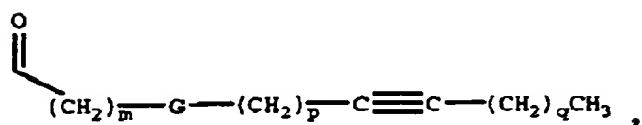
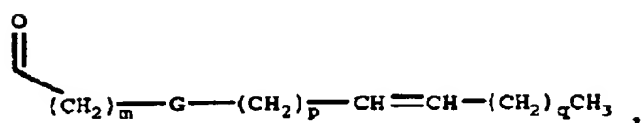
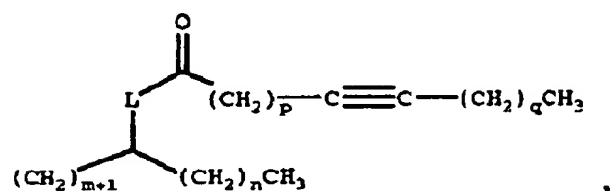
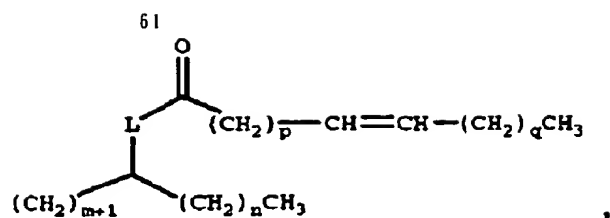
であり;  $X'$  が  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  又は  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$  (式中、 $v$  は 1 から 3 までの整数である) である請求項 83 記

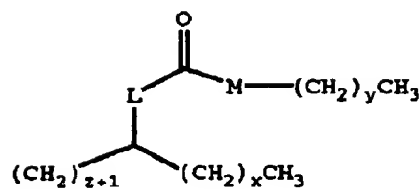
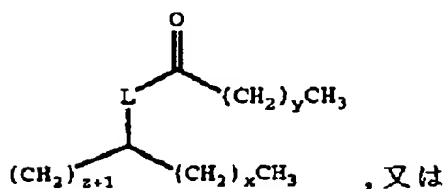
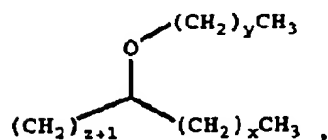
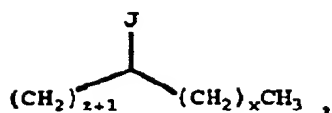
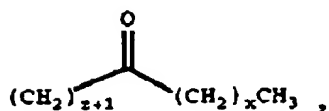
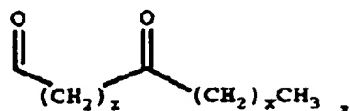
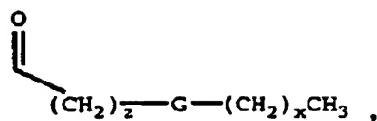
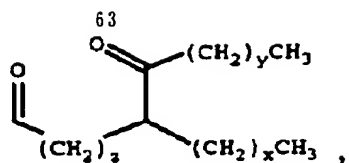


59

60





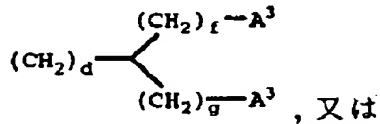
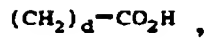
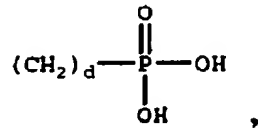
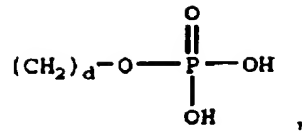


(式中、各 J は、独立して、OH又は保護されたOHであり；各 L は、0、N又はCであり；各 M は独立して、0又はNであり；各 E は、独立して、0から14までの整数であり；各 m は、独立して、0から14までの整数であり；各 n は、独立して、0から14までの整数であり；各 p は、独立して、0から10までの整数であり；各 q は、独立して、0から10までの整数であり；各 x は、独立して、0から14までの整数であり；各 y は、独立して、0

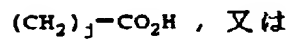
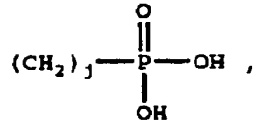
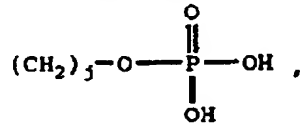
から14までの整数であり；各 z は、独立して、0から10までの整数であり；各 G は、独立して、N、0、S、SO又はSO<sub>2</sub>である）であり；各 Q は、独立して、N<sub>3</sub>又はNH<sub>2</sub>であり；P' はOH、保護されたOH又は保護されたA'基であり；P'' はOH、保護されたOH、A''基又は保護されたA''基であり；各A'基とA''基が、独立して、

【化60】

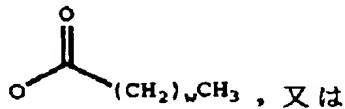
65



〔式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A<sup>3</sup> が、

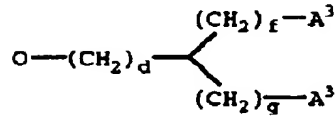
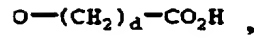
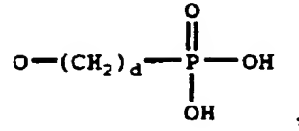
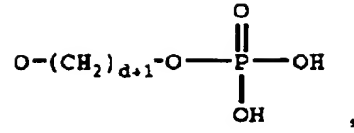


〔式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である〕であり；P<sup>1</sup> は H、ハロゲン原子、OH、保護



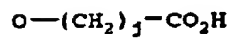
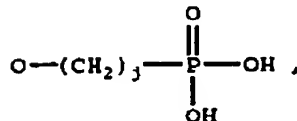
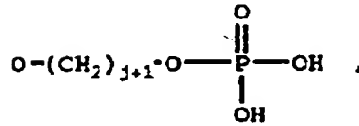
〔式中、w は 0 から 14 までの整数である〕であり；X<sup>1</sup> は X 又は保護された X 基であり、前記 X 基は H、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-CH=CH-(C

66

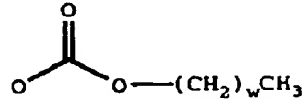


独立して、

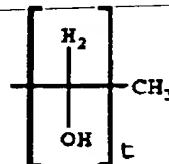
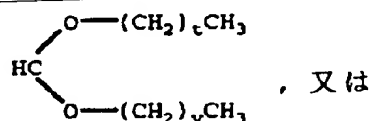
【化 6 1】

された OH、O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、CH<sub>3</sub>、

【化 6 2】

H<sub>2</sub>)、CH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>-O-R<sup>1</sup>、

【化 6 3】



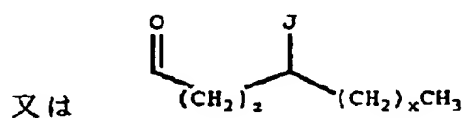
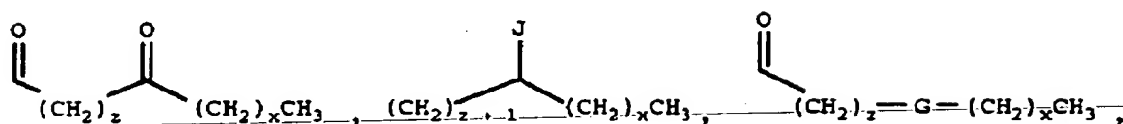
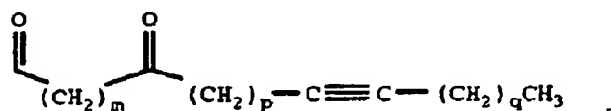
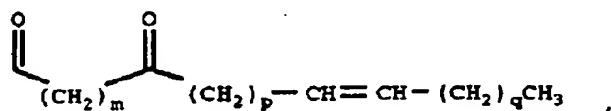
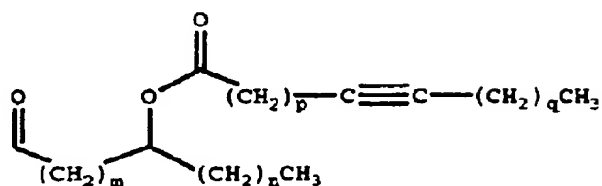
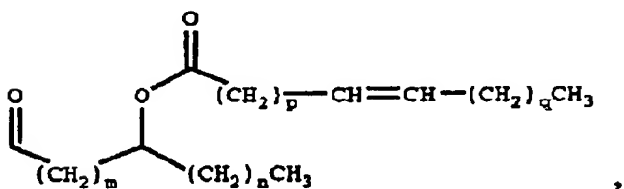
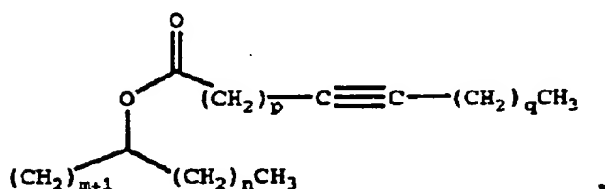
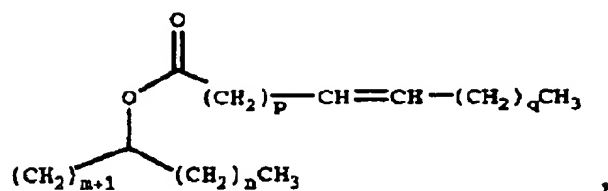
〔式中、各 t と v は、独立して、0 から 14 までの整数であり；R<sup>1</sup> は R<sup>1</sup> ~ R<sup>1</sup> に対する上記定義のいずれかである〕

である〕で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

〔化 6 5〕

〔請求項 8 6〕 各 R' と R' が、独立して、

〔化 6 4〕



〔式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であ

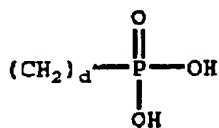
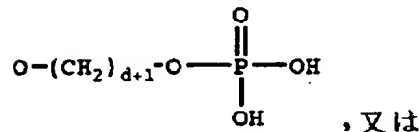
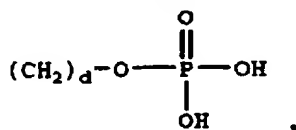
50 り；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各



n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、S<sub>0</sub> 又は S<sub>0</sub>' であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p + q) ≤ 12 である）であり；P' が OH、保護された OH 又は保

護された A' 基であり；P' が OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり；各 A' 基と A' 基が、独立して、

【化 6 6】

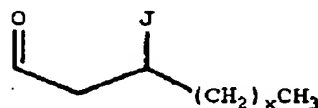
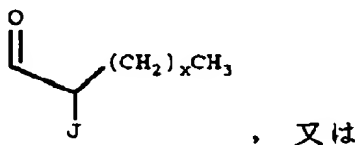
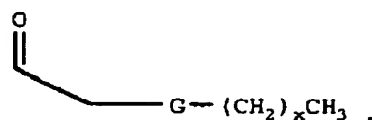
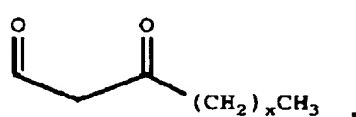
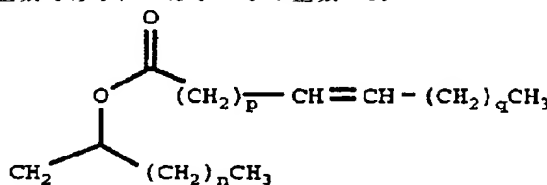


（式中、各 d は、独立して、0 から 2 までの整数である）であり；P' が H、OH、保護された OH 又は O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>3</sub>（式中、w は 0 から 3 までの整数である）であり；X' が H、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub> 又は (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>CH<sub>3</sub>（式中、t は 0 から 6 までの整数であり、v は 0 ~ 6 の整数 20

である）である請求項 85 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 7】 各 R' と R' が、

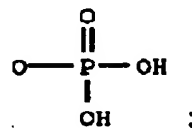
【化 6 7】



, 又は

（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 x は、独立して、6 から 11 までの整数であり；各 G は、独立して、S<sub>0</sub> 又は S<sub>0</sub>' であり；各 n は、独立して、6 から 10 までの整数であり、各 p と q は、独立して、6 ≤ (p + q) ≤ 10 である）であり；P' が OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P' が OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり；各 A' 基と A' 基が、独立して、

【化 6 8】



であり；P' が OH であり；X' が CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> 又は CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub>（式中、v は 1 から 3 までの整数である）である請求項 86 記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 8】 式：

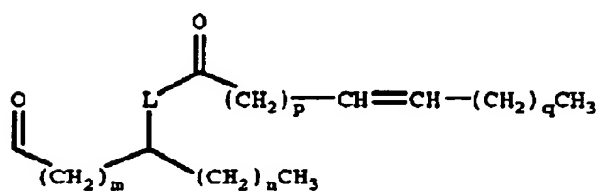
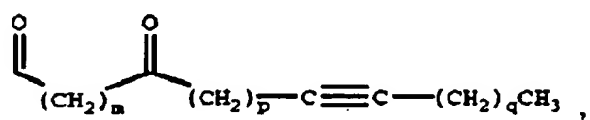
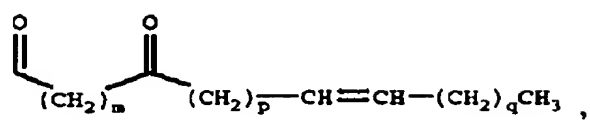
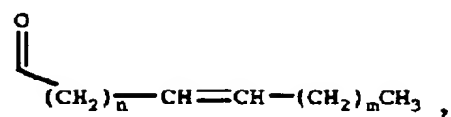
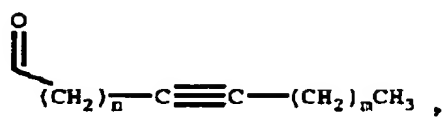
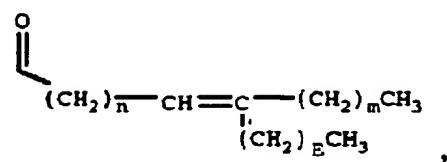
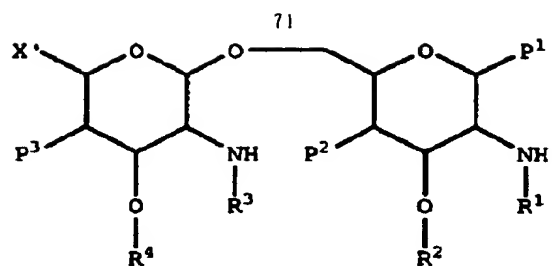
【化 6 9】

( 37 )

特開平 5 - 1 9 4 4 7 0

72

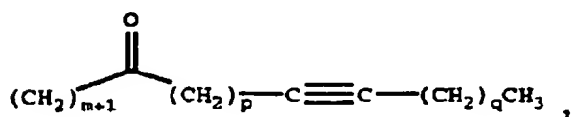
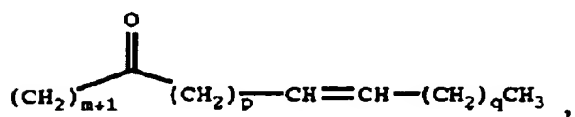
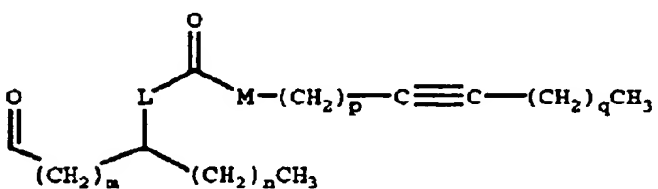
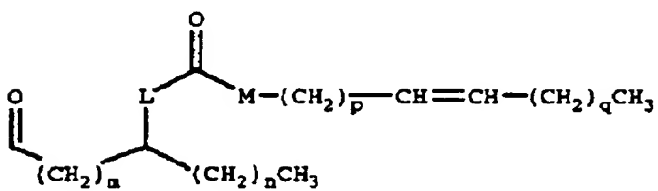
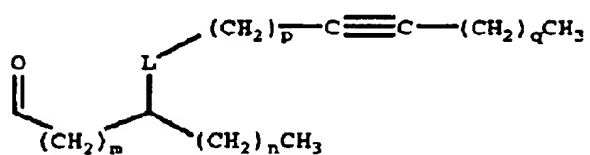
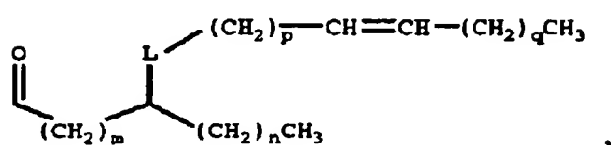
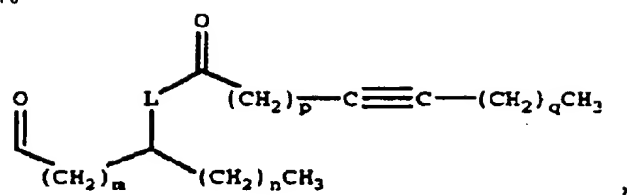
〔式中、各  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  及び  $R^4$  は、独立して、  
〔化 7 0〕

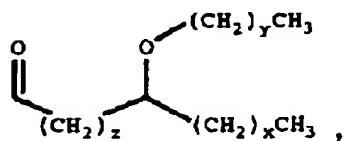
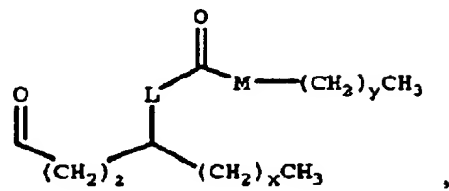
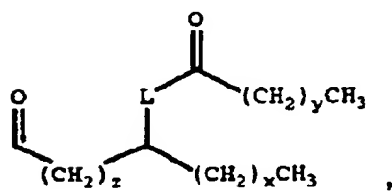
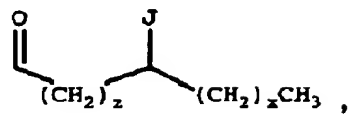
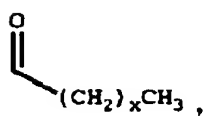
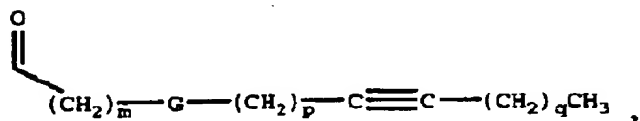
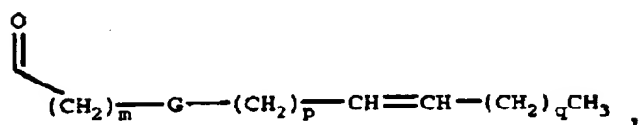
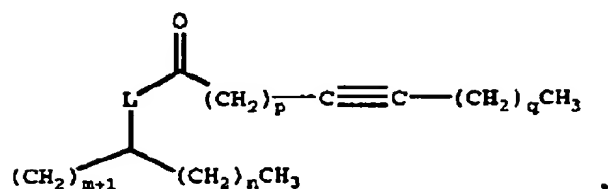
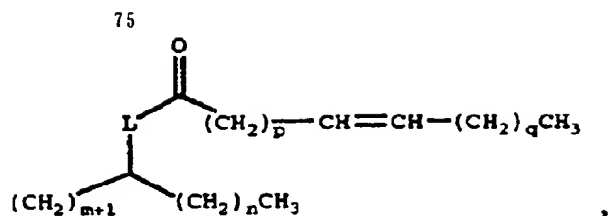


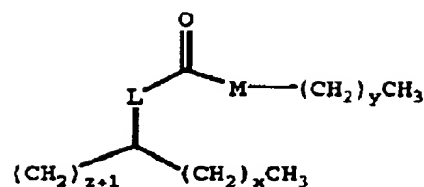
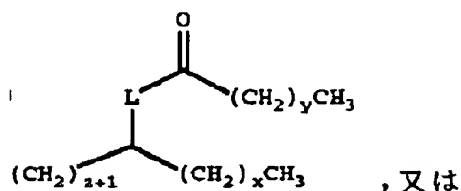
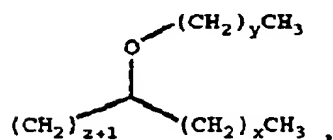
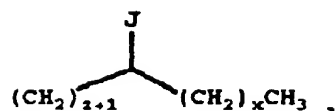
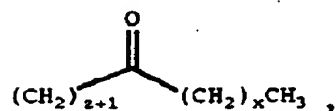
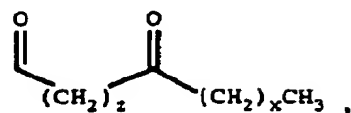
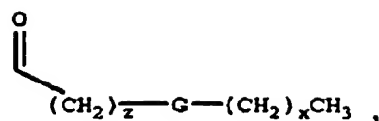
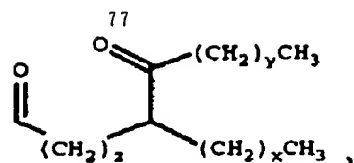
〔化 7 1〕

73

74

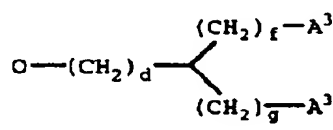
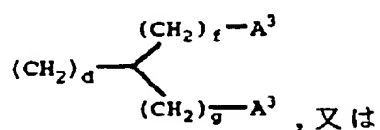
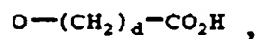
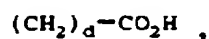
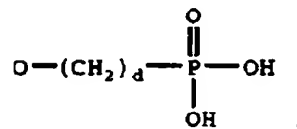
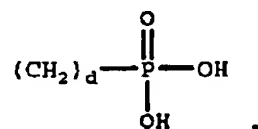
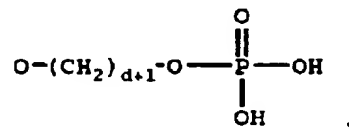
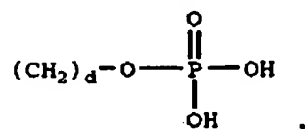






(式中、各 Jは、独立して、OH又は保護されたOHであり；各 Lは、N又はCであり；各 Mは、O又はNであり；各 Eは、独立して、0から14までの整数であり、各 mは、独立して、0から14までの整数であり；各 nは、独立して、0から14までの整数であり；各 pは、独立して、0から10までの整数であり；各 qは、独立して、0から10までの整数であり；各 xは、独立して、0から14

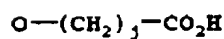
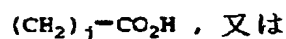
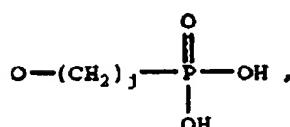
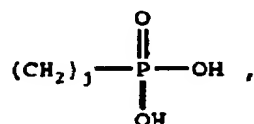
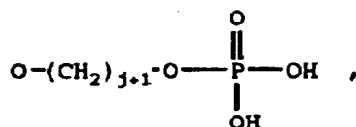
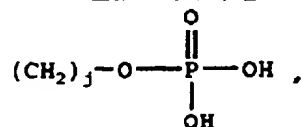
までの整数であり；各 yは、独立して、0から14までの整数であり；各 zは、独立して、0から10までの整数であり；各 Gは、独立して、N、O、S、SO又はSO<sub>2</sub>である）であり；P'はOH、保護されたOH又は保護されたA'基であり；P'はOH、保護されたOH、A'基又は保護されたA'基であり、各A'基とA'基が、独立して、  
【化74】



(式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 A' は、

独立して、

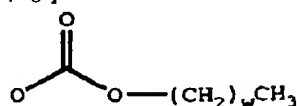
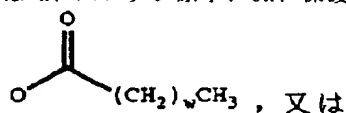
【化 7 5】



(式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である) であり；P' は H、ハロゲン原子、OH、保護

された OH、O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、

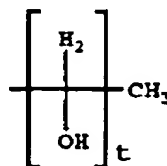
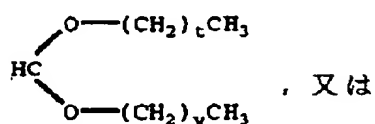
【化 7 6】



(式中、w は 0 から 14 までの整数である) であり；X' は X 又は保護された X 基であり、前記 X 基は H、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-CH=CH-(C

H<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-O-R<sup>s</sup>、

【化 7 7】

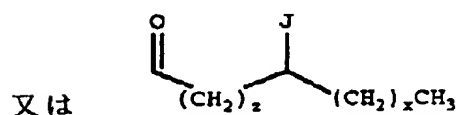
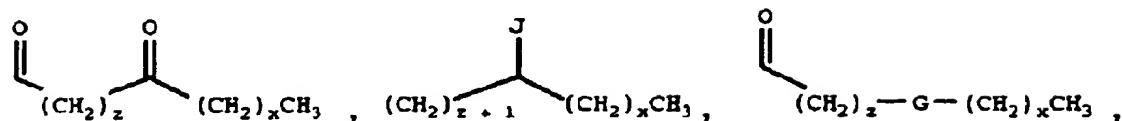
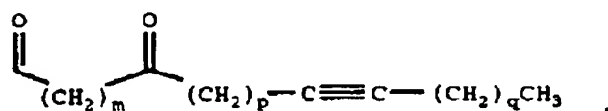
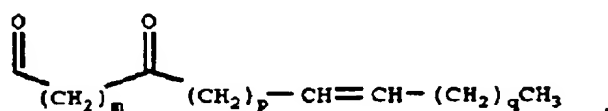
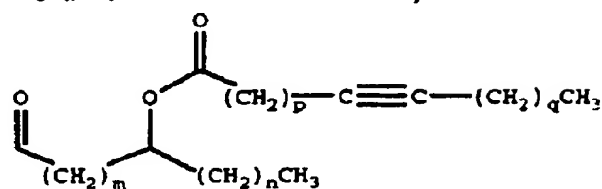
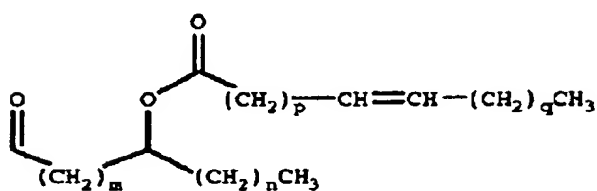
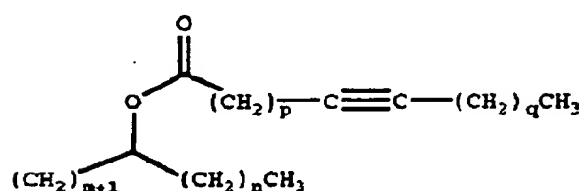
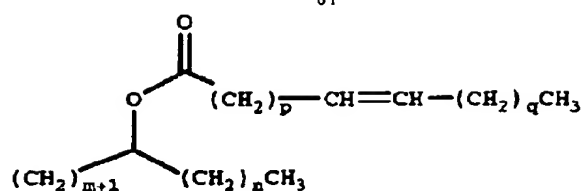


(式中、各 t と v は、独立して、0 から 14 までの整数であり；R<sup>s</sup> は R<sup>1</sup> ~ R<sup>4</sup> に対する上記定義のいずれかである) である] で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項 8 9】 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が

【化 7 8】

【化 7 9】

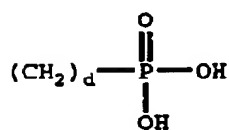
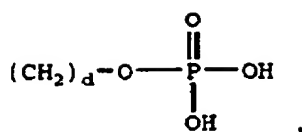


(式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、S0 又は S0<sub>i</sub> であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p +

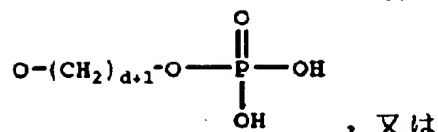
q) ≤ 12 である) であり；p' が OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；p' が OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり、各 A' 基と A' 基が、独立して、

【化 8 0】

83



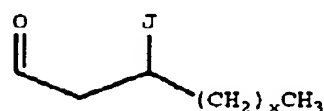
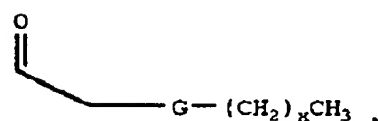
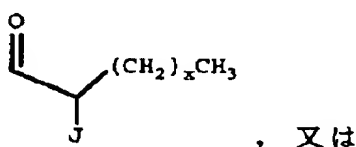
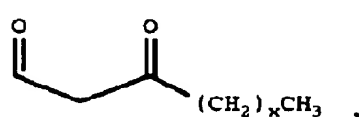
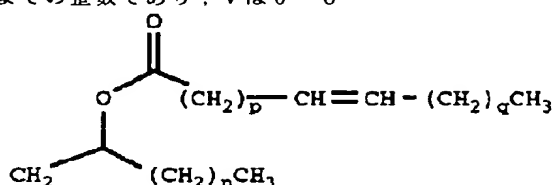
84



(式中、各  $d$  は、独立して、0 から 2 までの整数である) であり;  $\text{P}'$  は  $\text{H}$ 、 $\text{OH}$ 、保護された  $\text{OH}$  又は  $\text{O}(\text{CH}_2)_w\text{CH}$ 、(式中、 $w$  は 0 から 3 までの整数である) であり;  $\text{X}'$  は  $\text{H}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{CH}$ 、又は  $(\text{CH}_2)_t\text{CH}$ 、(式中、 $t$  は 0 から 6 までの整数であり;  $v$  は 0 ~ 6

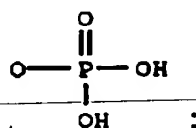
の整数である) である請求項 88 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

【請求項 90】  $\text{R}'$ 、 $\text{R}''$ 、 $\text{R}^3$  及び  $\text{R}^4$  が  
【化 81】



(式中、各  $\text{J}$  は、独立して、 $\text{OH}$  又は保護された  $\text{OH}$  であり; 各  $x$  は独立して、6 から 11 までの整数であり; 各  $\text{G}$  は、独立して、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  であり; 各  $n$  は、独立して、6 から 10 までの整数であり; 各  $p$  と  $q$  は、独立して、 $6 \leq (p+q) \leq 10$  である) であり;  $\text{P}'$  が  $\text{OH}$ 、保護された  $\text{OH}$  又は保護された  $\text{A}'$  基であり;  $\text{P}''$  が  $\text{OH}$ 、保護された  $\text{OH}$ 、 $\text{A}'$  基又は保護された  $\text{A}'$  基であり、各  $\text{A}'$  基と  $\text{A}''$  基が、独立して、

【化 82】

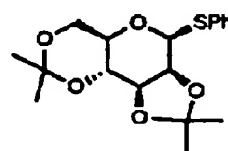


であり;  $\text{P}^3$  が  $\text{OH}$  であり;  $\text{X}'$  が  $\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、又は  $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{CH}$ 、(式中、 $v$  は 1 から 3 までの整数である) である請求項 89 記載の化合物又はその薬理的に許容される塩。

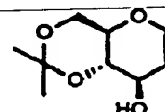
【請求項 91】 次の工程:

(a) 式:

【化 83】



40 で示されるマンノピラノシドを製造する工程: 及び  
(b) 前記マンノピラノシドと、触媒量のナフタレンとをリチウムの存在下で反応させる工程からなる、式:  
【化 84】



で示される化合物の製造方法。

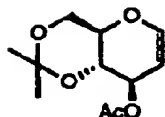
【請求項 92】 次の工程:

50 (a) 式:



85

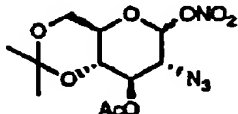
【化 8 5】



で示される化合物を製造する工程；及び

(b) 前記化合物を硝酸セリウムアンモニウム及びアジドアルカリ金属塩と反応させる工程からなる、式：

【化 8 6】

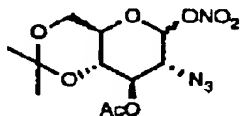


で示される化合物の製造方法。

【請求項 9 3】 前記アジドアルカリ金属塩がアジ化ナトリウムである請求項 92 記載の方法。

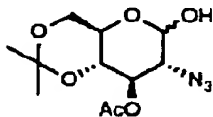
【請求項 9 4】 前記で得られた式

【化 8 7】



で示される化合物を硝酸ナトリウムと反応させて、下記式

【化 8 8】

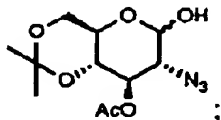


で示される化合物を形成する工程をさらに含む、請求項 30 92 記載の方法。

【請求項 9 5】 次の工程：

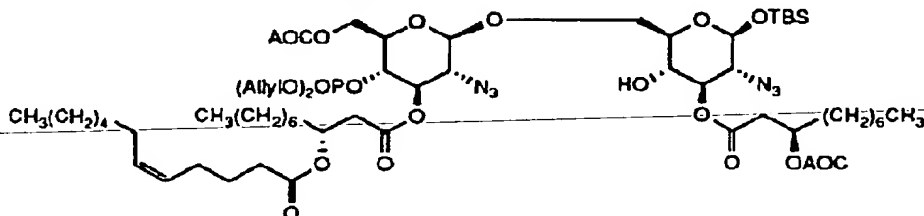
(a) 式：

【化 8 9】



で示される化合物を製造する工程；及び

(b) 前記化合物をトリクロロアセトニトリル中に溶解す 40



で示される糖である請求項 98 記載の方法。

【請求項 1 0 2】 前記糖が式：

【化 9 4】

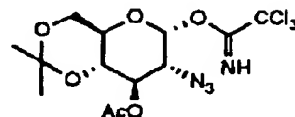
86

る工程；及び

(c) 前記溶解化合物をリチウムビス（トリメチルシリル）アミドと反応させる工程

からなる、式：

【化 9 0】

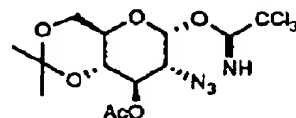


10 で示される化合物の  $\alpha$ -立体異性体の選択的製造方法。

【請求項 9 6】 3,4-ジメトキシベンジル保護基を活性化アジド糖に結合させる方法において、前記アジド糖を最初にジメトキシベンジルアルコールと反応させ、次に三フッ化ホウ素エーテレートと反応させることからなる方法。

【請求項 9 7】 前記アジド糖が、式

【化 9 1】



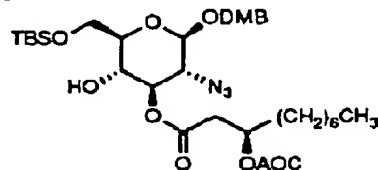
で表されるアジド糖である請求項 96 記載の方法。

【請求項 9 8】 アリルオキシカーボネート保護基を糖のヒドロキシル側鎖に結合させる方法において、前記糖を最初にホスゲンと反応させ、次にアリルアルコールと反応させることからなる方法。

【請求項 9 9】 前記糖がアジド糖である請求項 98 記載の方法。

【請求項 1 0 0】 前記糖が式：

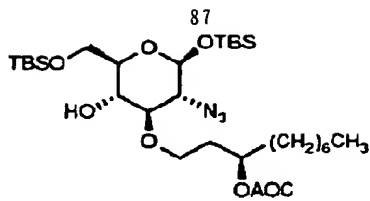
【化 9 2】



で示される糖である請求項 98 記載の方法。

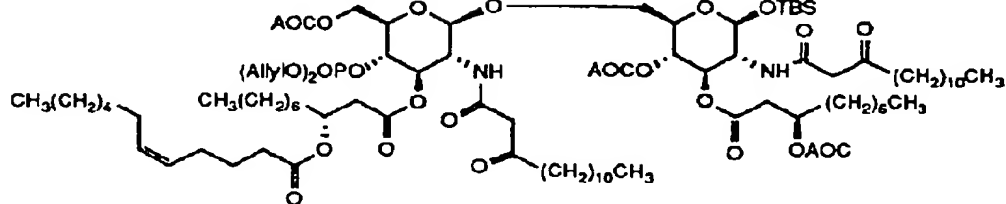
【請求項 1 0 1】 前記糖が式：

【化 9 3】



で示される糖である請求項98記載の方法。

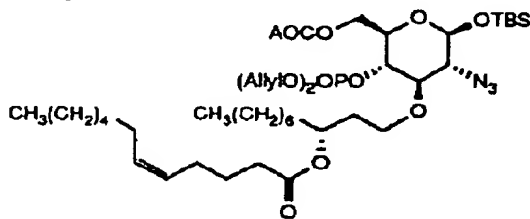
【請求項 1 0 3】 アシル保護糖から t-ブチルジメチ



で示される糖である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 0 7】 前記アシル保護糖が、式

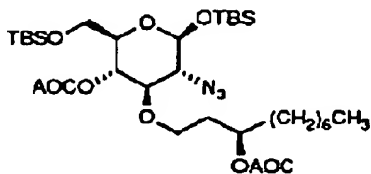
【化 9 6】



で示される糖である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 0 8】 前記アシル保護糖が、式

【化 9 7】

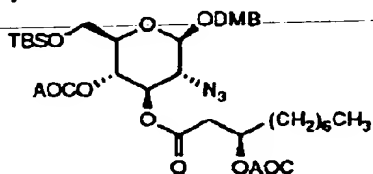


で示される糖である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 1 1】 前記アシル保護糖がさらに 3,4-ジ  
メトキシベンジル保護基を含む請求項103 記載の方法。

【請求項 1 1 2】 前記アシル保護糖が、式

【化 1 0 0】



で示される糖である請求項103 記載の方法。

88

ルシリル保護基を選択的に除去する方法において、前記糖をフッ化水素酸と反応させることからなる方法。

【請求項 1 0 4】 前記糖が二糖類である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 0 5】 前記アシル保護基がアリルオキシカーボネート基である請求項103 記載の方法。

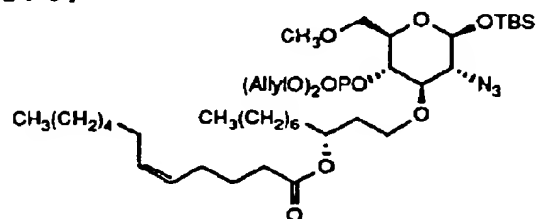
【請求項 1 0 6】 前記アシル保護糖が、式

【化 9 5】

で示される糖である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 0 9】 前記アシル保護糖が、式

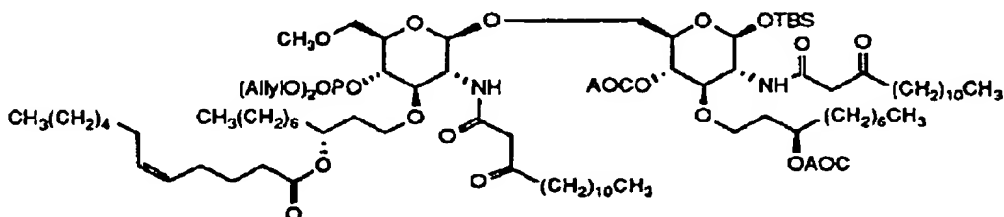
【化 9 8】



で示される糖である請求項103 記載の方法。

【請求項 1 1 0】 前記アシル保護糖が、式

【化 9 9】



【請求項 1 1 3】 ビス (アルコキシ) ホスホニル側鎖を糖に結合させる方法において、前記糖を最初にビス (アルコキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン及びテトラゾールと反応させ、次にオキシダント (oxidant) と反応させることからなる方法。

【請求項 1 1 4】 前記ビス (アルコキシ) ホスホニル側鎖がアリルオキシ基によって保護されたホスフェート基である請求項113 記載の方法。

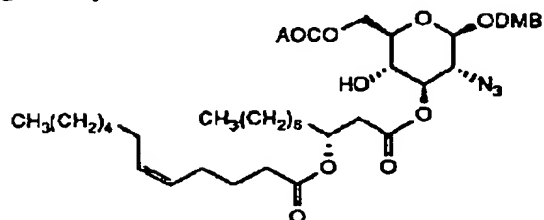
【請求項 1 1 5】 前記オキシダントが m-クロロパーオキシ安息香酸である請求項113 記載の方法。

【請求項 1 1 6】 前記糖が二糖類 (disaccharide) である請求項113 記載の方法。

89

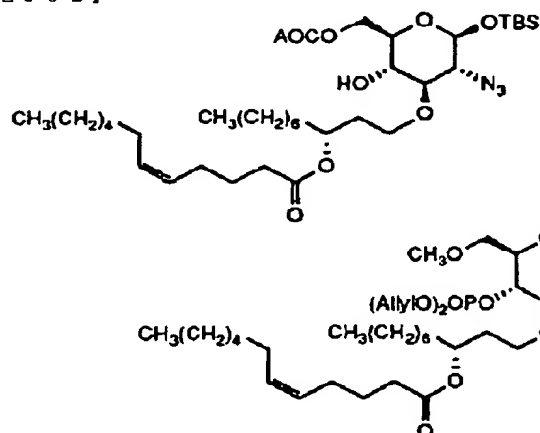
【請求項 1 1 7】 前記糖がアジド糖である請求項 113 記載の方法。

【請求項 1 1 8】 前記アジド糖が式：  
【化 1 0 1】



で示される請求項 117 記載の方法。

【請求項 1 1 9】 前記アジド糖が式：  
【化 1 0 2】



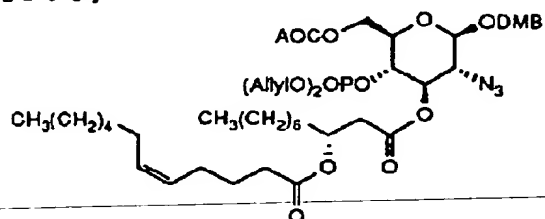
で示される請求項 117 記載の方法。

【請求項 1 2 2】 アジド糖から 3,4-ジメトキシベンジル保護基を除去する方法において、前記アジド糖を 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ

と、暗所において嫌気性条件下で、反応させることとなる方法。

【請求項 1 2 3】 アジド糖から 3,4-ジメトキシベンジル保護基を除去する方法において、前記アジド糖を硝酸セリウムアンモニウムと反応させることとなる方法。

【請求項 1 2 4】 前記アジド糖が、  
【化 1 0 5】



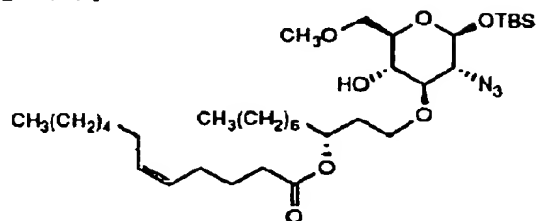
である請求項 122 又は 123 記載の方法。

【請求項 1 2 5】 アジド糖に  $\alpha$ -トリクロロイミデート活性化基を選択的に結合させる方法において、前記アジド糖をトリクロロアセトニトリル及び炭酸セシウムと

90

で示される請求項 117 記載の方法。

【請求項 1 2 0】 前記アジド糖が式：  
【化 1 0 3】

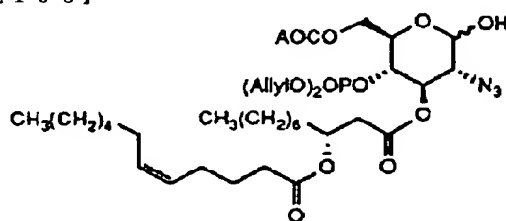


で示される請求項 117 記載の方法。

【請求項 1 2 1】 前記アジド糖が式：  
【化 1 0 4】

反応させることとなる方法。

【請求項 1 2 6】 前記アジド糖が式：  
【化 1 0 6】

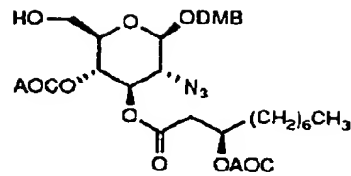


で示される請求項 125 記載の方法。

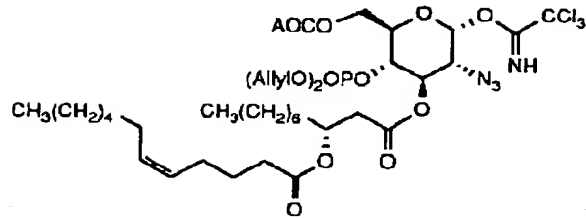
【請求項 1 2 7】 次の工程：

(a) 3,4-ジメトキシベンジル保護基と遊離ヒドロキシル基とを有するアジド単糖を製造する工程；及び  
(b) 前記 3,4-ジメトキシベンジル保護アジド単糖を第 2 活性化アジド単糖と、アルゴン雰囲気下、三フッ化ホウ素エーテレート又はトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートの存在下において反応させる工程からなる二糖類の製造方法。

【請求項 1 2 8】 前記アジド単糖が、  
【化 1 0 7】



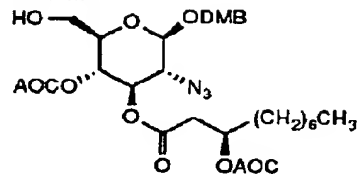
又は



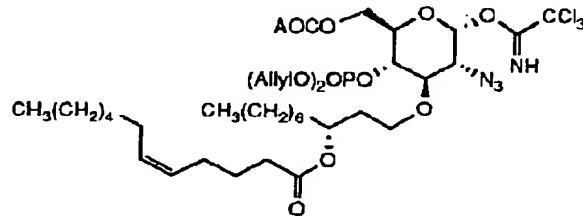
である請求項127 記載の方法。

【化108】

【請求項129】 前記アジド単糖が、



又は



である請求項127 記載の方法。

【請求項130】 不飽和側鎖を還元せずに、糖のアジド側鎖を還元する方法において、前記アジド糖をトリス-アリアルチオール酸スズ (II) トリアルキルアミン錯体と、暗所において嫌気性条件下で、反応させることからなる方法。

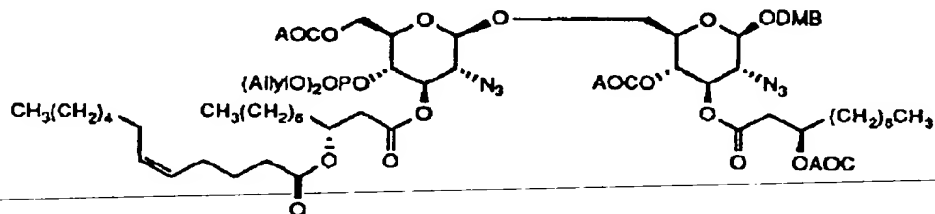
【請求項131】 前記トリス-ベンゼンチオール酸スズ (II) トリアルキルアミンがトリス-ベンゼンチオー-

ル酸スズ (II) トリエチルアミン (tin(II) tris-benzene thiolate triethylamine) 錯体である請求項130 記載の方法。

【請求項132】 前記アジド糖が二糖類である請求項130 記載の方法。

【請求項133】 前記二糖類が式：

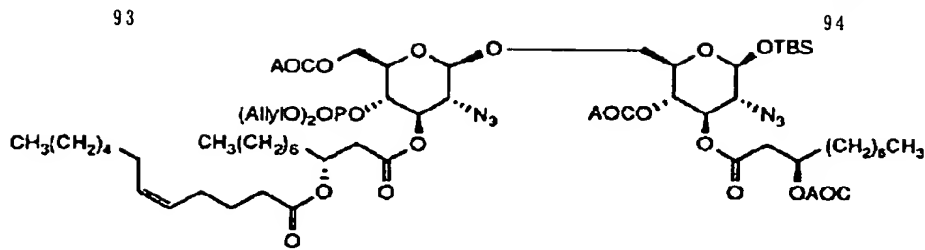
【化109】



で示される請求項132 記載の方法。

【化110】

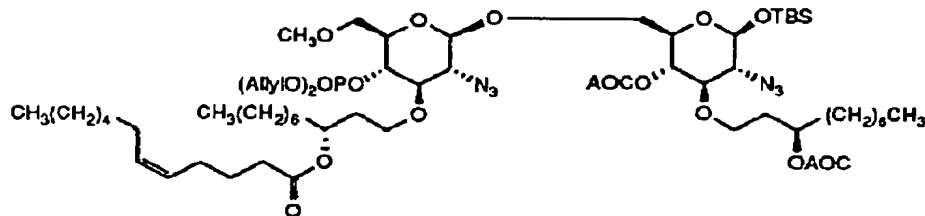
【請求項134】 前記二糖類が式：



で示される請求項132 記載の方法。

【化111】

【請求項135】 前記二糖類が式：



で示される請求項132 記載の方法。

【請求項136】 糖分子からアリルオキシ保護基を除去する方法において、

(a) アリルオキシ保護ヒドロキシル基を有する糖を製造する工程；及び

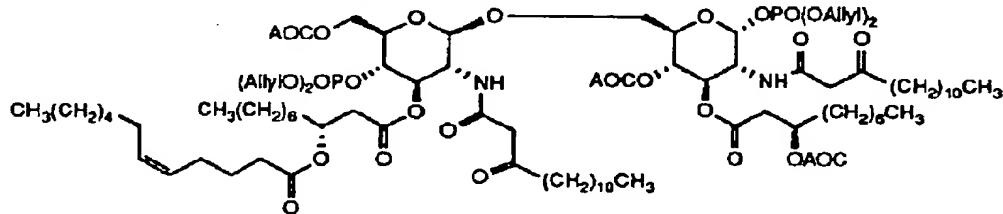
(b) 前記保護糖をパラジウム錯体と反応させる工程

からなる方法。

【請求項137】 前記パラジウム錯体がテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)である請求項136 記載の方法。

20 【請求項138】 前記糖が式：

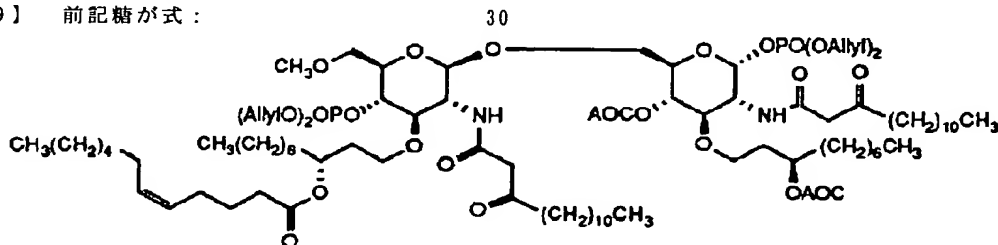
【化112】



で示される請求項136 記載の方法。

【化113】

【請求項139】 前記糖が式：



で示される請求項136 記載の方法。

【請求項140】 他の遊離ヒドロキシル基をアルキル化せずに、ヘキソースのC<sub>1</sub> ヒドロキシル基をアルキル化する方法において、前記ヘキソースを銀塩及びハロゲン化アルキルと反応させることからなる方法。

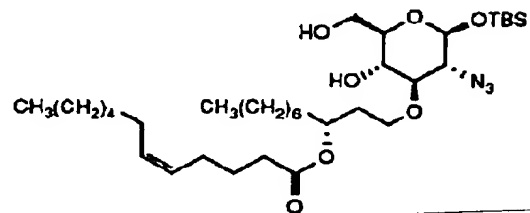
【請求項141】 前記銀塩が酸化銀である請求項140 記載の方法。

【請求項142】 前記銀塩が炭酸銀である請求項140 記載の方法。

【請求項143】 前記ハロゲン化アルキルがヨウ化メチルである請求項140 記載の方法。

【請求項144】 前記ヘキソースが式：

【化114】



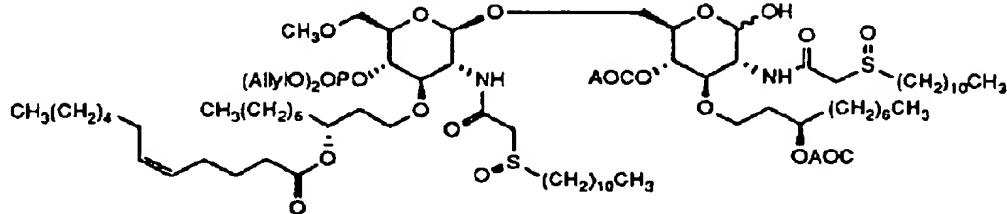
で示される請求項140 記載の方法。

【請求項145】 β-スルホキシ基を含むアミド側鎖を有する糖のC<sub>1</sub> 炭素をホスホリル化する方法において、前記アミド糖を最初にリチウム塩基と、冷所において嫌気性条件下で反応させ、次にジアルキルクロロホスフェートと反応させることからなる方法。

50 【請求項146】 前記リチウム塩基がリチウムビス

(トリメチルシリル) アミドである請求項145 記載の方法。

【請求項 1 4 7】 前記ジアルキルクロホスフェートがジアリルクロホスフェートである請求項145 記載の

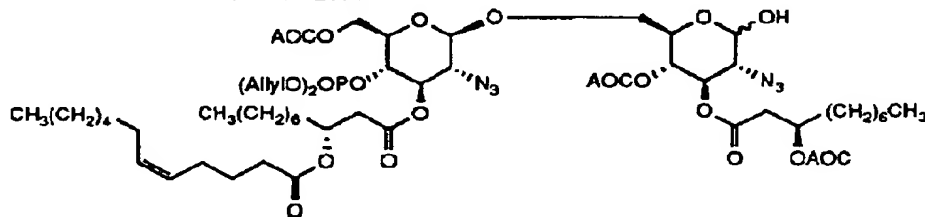


で示される請求項145 記載の方法。

【請求項 1 4 9】 (a) 最初に糖をトリクロロアセトニトリル及び炭酸塩と、嫌気性条件下で反応させる工程；及び次に

(b) ルイス酸及びトリアルキルホスフィットによって、嫌気性条件下で処理する工程

からなる、C<sub>1</sub>ジアルキルホスホネート糖の製造方法。



で示される請求項149 記載の方法。

【請求項 1 5 3】 遊離ヒドロキシル基を有するアジド糖にアルキル側鎖を結合させる方法において、前記アジド糖をアルカリ金属塩及びスルホニルモノー活性化アルキルジオールと、嫌気性条件下で反応させることからなる方法。

【請求項 1 5 4】 前記アルカリ金属塩が水素化ナトリウムである請求項153 記載の方法。

【請求項 1 5 5】 前記スルホニルモノー活性化アルキルジオールがモノトシルアルキルジオールである請求項153 記載の方法。

【請求項 1 5 6】 前記哺乳動物に請求項78記載の治療用組成物を、リポドA受容体へのLPS 結合を減ずるために有効な用量で投与することを特徴とする、リポドA受容体アンタゴニストが有効である、哺乳動物における疾患の治療方法。

【請求項 1 5 7】 前記哺乳動物に請求項78記載の治療用組成物を、LPSを介した標的細胞活性化に拮抗するために有効な用量で投与することを特徴とする、哺乳動物における敗血症性ショックの治療方法。

【請求項 1 5 8】 哺乳動物におけるウイルス感染症のLPSを介した活性化の治療方法において、前記哺乳動物に請求項78記載の治療用組成物を、LPSを介した標的細胞活性化に拮抗するために有効な用量で投与することからなる方法。

【請求項 1 5 9】 前記ウイルスが複製調節塩基配列中にNF-κB 結合部位を含む請求項158 記載の方法。

方法。

【請求項 1 4 8】 前記糖が式：

【化 1 1 5】

【請求項 1 5 0】 前記炭酸塩が炭酸セシウムである請求項149 記載の方法。

【請求項 1 5 1】 前記トリアルキルホスフィットがトリアリルホスフィットである請求項149 記載の方法。

【請求項 1 5 2】 前記糖が式：

【化 1 1 6】

【請求項 1 6 0】 前記ウイルスがヒト免疫不全ウイルスである請求項158記載の方法。

【請求項 1 6 1】 前記ヒト免疫不全ウイルスが HIV-1 である請求項160記載の方法。

【請求項 1 6 2】 前記ヒト免疫不全ウイルスが HIV-2 である請求項160記載の方法。

【請求項 1 6 3】 前記ウイルスがヘルペスウイルスである請求項158 記載の方法。

【請求項 1 6 4】 前記ヘルペスウイルスが単純ヘルペスウイルスである請求項163 記載の方法。

【請求項 1 6 5】 前記ウイルスがインフルエンザウイルスである請求項158 記載の方法。

【請求項 1 6 6】 請求項 1 又は57記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするLPS-レセプターアンタゴニスト。

【請求項 1 6 7】 請求項 1 又は57記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分とするLPS-レセプターアンタゴニスト作用がその治療に有効な哺乳動物の疾患の治療・予防剤。

【請求項 1 6 8】 疾患が敗血症、内毒素血症又は敗血症性ショックである請求項167 記載の治療・予防剤。

【請求項 1 6 9】 疾患がグラム陰性菌血症である請求項167 記載の治療・予防剤。

【請求項 1 7 0】 疾患が発熱、全身性炎症、DIC、低血症、急性腎不全、成人呼吸促迫症候群、ショック肝細胞破壊、劇症肝炎、心不全の付随症候群のようなグラム陰性菌血症に起因する内毒素血症（敗血症）である請

求項167 記載の治療・予防剤。

【請求項171】 疾患がウィルス感染症である請求項167 記載の治療・予防剤。

【請求項172】 ウィルスが複製調節塩基配列中にNF- $\kappa$ B 結合部位を含む請求項171 記載の治療・予防剤。

【請求項173】 ウィルスがヒト免疫不全ウィルスである請求項171 記載の治療・予防剤。

【請求項174】 ヒト免疫不全ウィルスが HIV-1 である請求項173 記載の治療・予防剤。

【請求項175】 ウィルスがヘルペスウィルスである請求項171 記載の治療・予防剤。

【請求項176】 ヘルペスウィルスが単純ヘルペスウィルスである請求項175 記載の治療・予防剤。

【請求項177】 ウィルスがインフルエンザウィルスである請求項171 記載の治療・予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の背景】本発明は、抗-エンドトキシン薬として有用である化合物、特にリピドAの類縁体に関する。米国におけるグラム陰性菌血症の発生率は年間約 100,000 ~ 300,000 症例であると推定され、その死亡率は30~60 %である〔ダドレイ、アム. ジェイ. ホスプ. ファーム., 47, 増刊. 3 : S 3, 1990 (Dudley, Am. J. Hosp. Pharm., 47, Supp. 3: S 3, 1990)〕。この疾患に対して、抗生物質は通常主要な化学療法として用いられている；しかし、これらの抗菌作用は細菌の破壊を生じ、それに伴ってエンドトキシン、すなわち細菌外膜のリポ多糖(LPS)成分を放出する。遊離されたLPSは哺乳動物における多くの病態生理学的現象（一般的に、グラム陰性菌内毒素血症又は敗血症症候群と呼ばれる）を誘発する；これらには、発熱、炎症、散在性脈管内凝血(DIC)、低血圧、急性腎不全、成人呼吸促進症候群(ARDS)、肝細胞破壊及び心不全がある〔Dudley, 上記文献；ブラウンワルド等編集、内科のハリソン原理 (Harrison's Principles of Internal Medicine), 11版、マグローヒル ブック社、ニューヨーク、1987〕。

【0002】エンドトキシンは組織に対して直接的には殆ど又は全く影響を与えないが、敗血症を開始させ、敗血症(sepsis)及び敗血症性ショック(septic shock)を生ずる生物学的メディエーターの連鎖反応を誘発する。エンドトキシンは単球及びマクロファージを刺激して、2種類の主要な一次メディエーターである腫瘍壊死因子とインターロイキン-1を産生させる。これらのメディエーターは次に、例えば炎症細胞又は、例えば内皮細胞のような、他の細胞を刺激して、段階的な二次メディエーター（例えば、プロスタグランジン、ロイコトリエン、インターフェロン、血小板活性化因子、エンドルフィン、及びコロニー刺激因子）を分泌させることによって敗血症症候群を引き起こす。これらの炎症メディエーターは血管運動状態、微小血管透過性及び白血球と血小板

の凝集に影響を与える。これらの物質の作用及び相互作用は複雑であるように見えるが、敗血症性ショック開始におけるそれらの正味の効果は非常に重要であるように思われる（ブラウンワルド等、上記文献）。

【0003】ジピロ（アム. ジェイ. ホスプ. ファーム. (Am. J. Hosp. Pharm.), 47, 増刊3 : S 6, 1990)によって報告されているように、細菌のリポ多糖分子は3主要領域：長鎖多糖（O抗原）領域、コア領域及びリピドA領域を有する。リポ多糖分子全体、並びにその構成成分の一部は有害な効果を有する。しかし、これらの有害な効果の大部分はこの分子のリピドA部分に帰すると考えられる。構造的に、リピドAは二糖（ジサッカライド）から成り、長鎖脂肪酸によってアシル化されている。

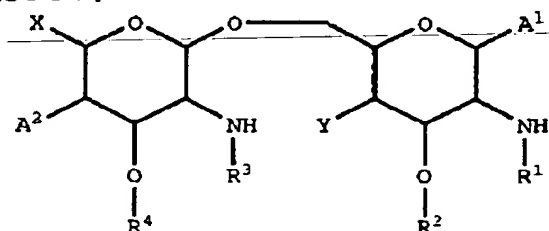
【0004】エンドトキシン関連疾患の治療法は一般に炎症反応の制御に向けられている。このような治療法には、エンドトキシンを介した細胞膜損傷を軽減し、ある種の生物学的メディエーターの産生を減ずると示唆されているコルチコステロイド処置〔ボーン、エヌ. エング. ジェイ. メド. (N. Eng. J. Med.), 317 : 653, 1987；ヴェテランズ アドミニストレーション システムック セプシス コーオペレイティブ スタディ グループ、エヌ. エング. ジェイ. メド. (N. Eng. J. Med.), 317 : 659, 1987；ブラウンワルド等、上記文献〕；細菌LPS エンドトキシンを中和するように設計された抗体の投与（例えば、チーグラー等、エヌ. エング. ジェイ. メド. (N. Eng. J. Med.), 307 : 1225, 1982）；敗血症症候群に伴う降圧効果を明らかに阻害するナロキシンのような処置〔シーグレン等、敗血症に関連するショック症候群 (Shock Syndromes Related to Sepsis), ヴィンガールデンとスミス編集、セシル テキストブック オブ メディシン、第18版、フィラデルフィア、1988, 1538-41頁〕；及びシクロオキシゲナーゼを阻害し、それによって例えばプロスタグランジン及びトロンボキサンのようなある種の二次メディエーターの産生を減ずると主張されている、非ステロイド系抗炎症性薬物による処置（ジピロ、上記文献）がある。

【0005】

【発明の概要】本発明は下記一般式で示される化合物及びその薬理学的に許容される塩を特徴とする：

【0006】

【化117】

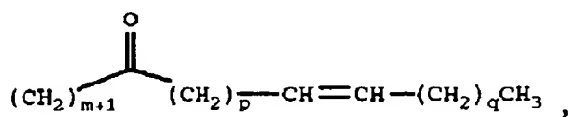
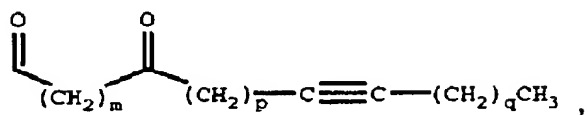
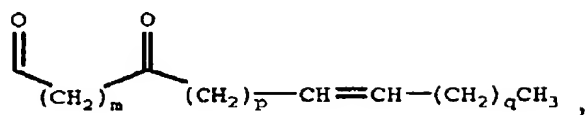
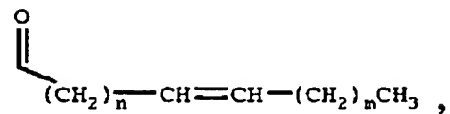
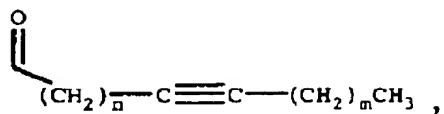
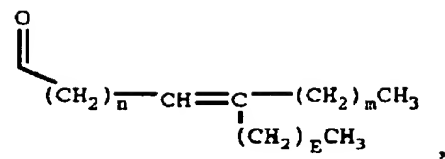


【0007】〔式中、R¹、R¹、R¹又はR¹の少なくとも1

つは、

【 0 0 0 8 】

【 化 1 1 8 】



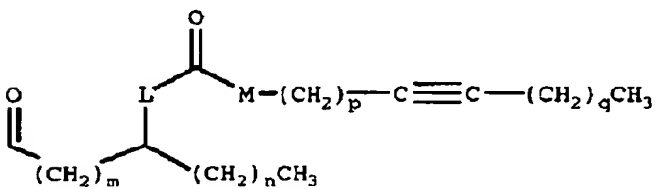
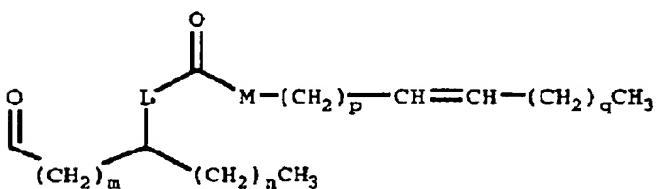
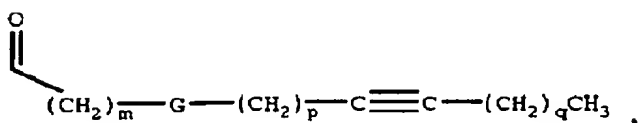
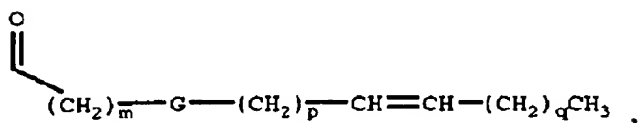
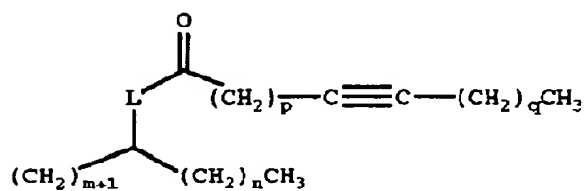
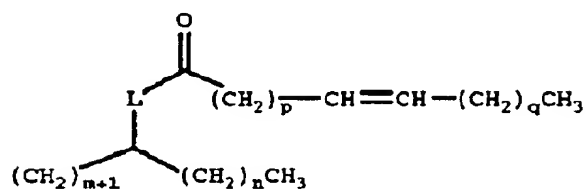
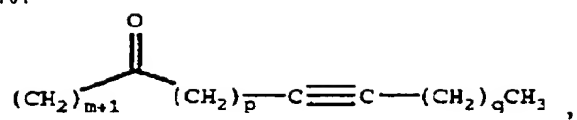
【 0 0 0 9 】

【 化 1 1 9 】



101

102

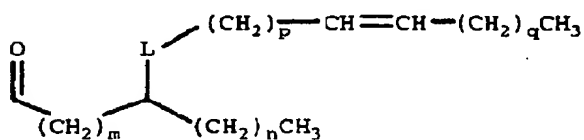
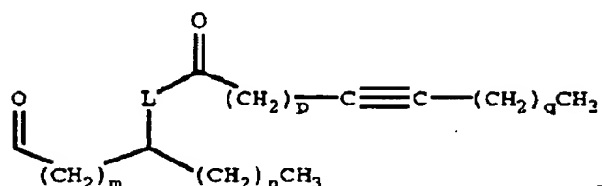
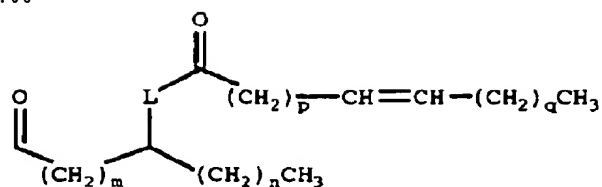


{ 0 0 1 0 }

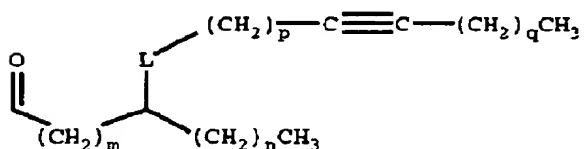
{ 化 1 2 0 }

103

104



, 又は

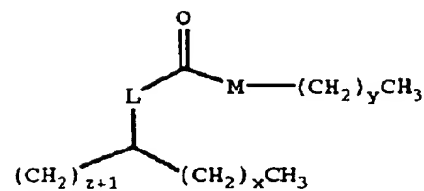
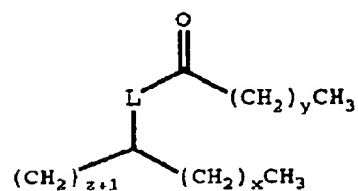
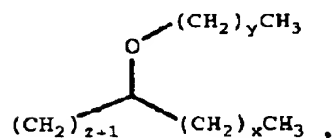
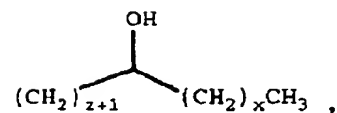
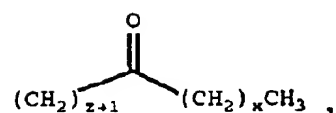
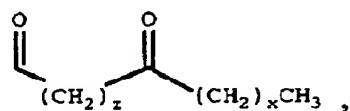
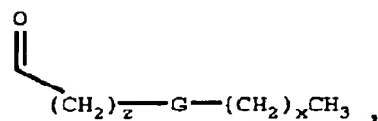
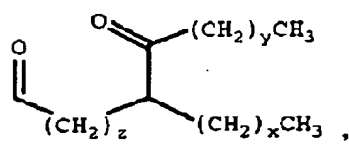
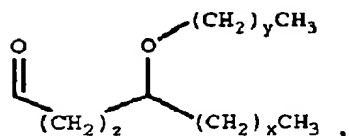
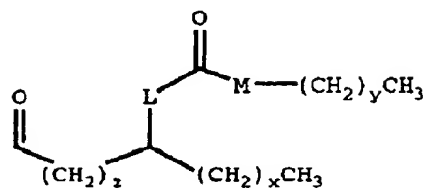
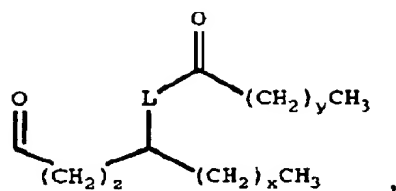
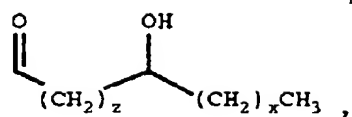
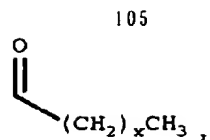


【0011】(式中、各 Lは0, N 又は Cであり; 各 Mは 0又は Nであり; 各 Eは、独立して0から14までの整数であり; 各 Gは、独立してN, 0, S, S0又はS0<sub>2</sub>であり; 各mは、独立して0から14までの整数であり; 各nは、独立して、0から14までの整数であり; 各pは、

独立して0から10までの整数であり; 各qは、独立して0から10までの整数である)であり; 残りのR<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>及びR<sup>1</sup>の各々は、独立して、

【0012】

【化121】



, 又は

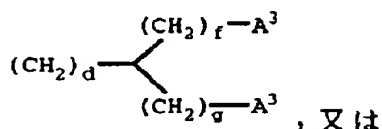
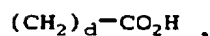
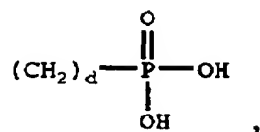
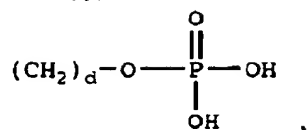
〔0-0-1-3〕—(式中、各 L は 0、N 又は C であり；各 M は 0 又は N であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y は、独立して、0 から 14 の整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各

G は、独立して、N、0、S、SO 又は SO<sub>2</sub> である) であり；各 A' と A' は、独立して、H、OH、OCH<sub>3</sub>、

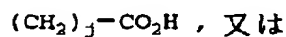
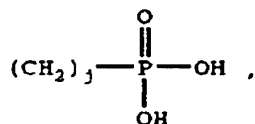
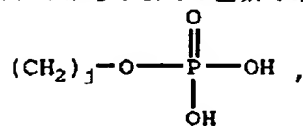
〔0 0 1 4〕

〔化 1 2 2〕

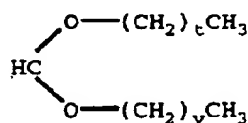
107



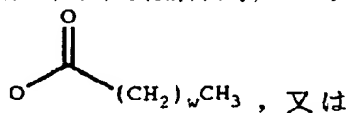
【0015】（式中、各dは、独立して、0から5までの整数であり；各fは、独立して、0から5までの整数であり；各gは、独立して、0から5までの整数であ



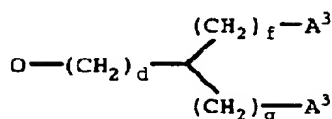
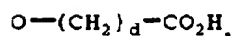
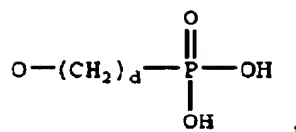
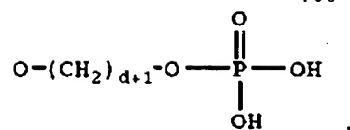
【0017】（式中、各jは、独立して、0から14までの整数である）であり；XはH、 $(\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_1$ 、OH、 $(\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $(\text{CH}_2)_1$ 、 $-\text{C}$



【0019】（式中、各tとvは、独立して、0から14までの整数であり； $\text{R}'$ は $\text{R}' \sim \text{R}'$ に対する上記定義のいずれかである）であり；YはH、OH、 $\text{O}(\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{CH}_3$ 、ハロゲ



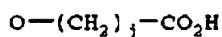
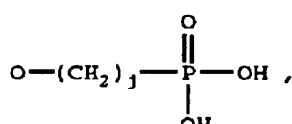
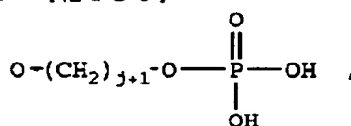
108



り；各 $\text{A}^3$ は、独立して、

【0016】

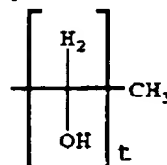
【化123】



$\text{H} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_1$ 、 $\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_1$ 、 $-\text{O} - \text{R}'$ 、

【0018】

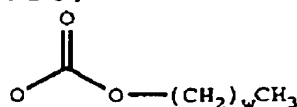
【化124】



ン原子、

【0020】

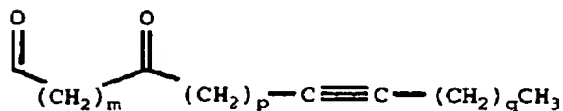
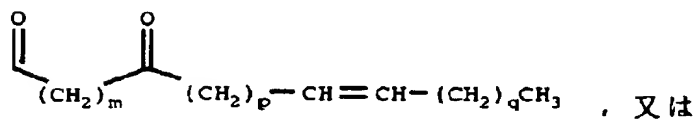
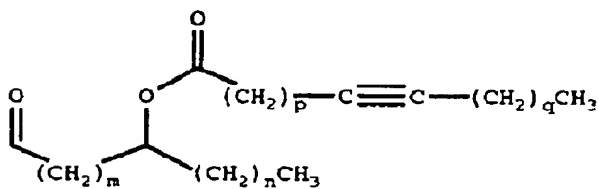
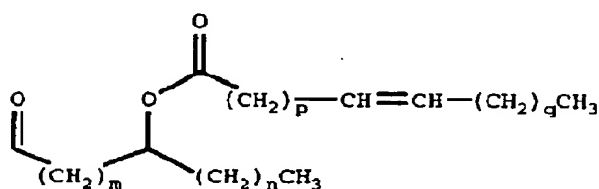
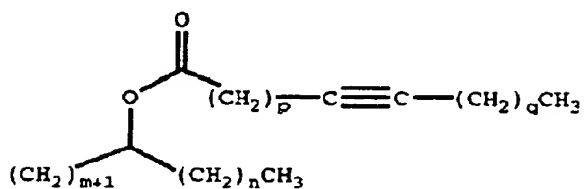
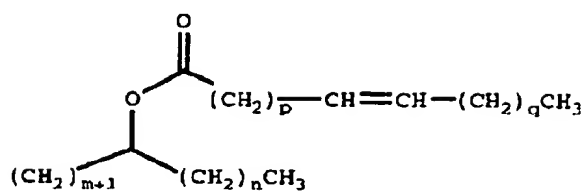
【化125】



【 0 0 2 1 】 ( 式中、w は 0 から 1 4 までの整数である ) 好ましくは、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  又は  $R^4$  の少なくとも 1 つは：

【 0 0 2 2 】

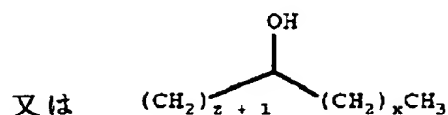
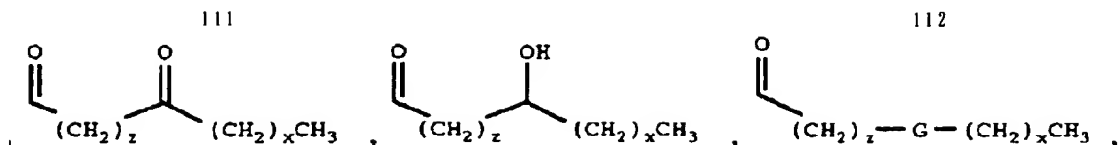
【 化 1 2 6 】



【 0 0 2 3 】 ( 式中、各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 p と q に対しては、独立して、 $0 \leq (p + q) \leq 12$  である ) であり；残りの  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  の各々が、独立して、

【 0 0 2 4 】

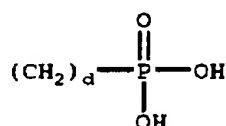
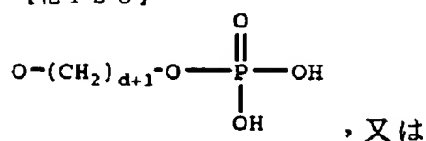
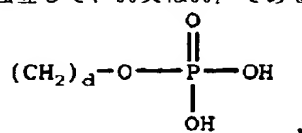
【 化 1 2 7 】



【0025】（式中、各  $x$  は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各  $z$  は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各  $G$  は、独立して、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  である）であり；各  $A'$  と  $A'$  が、独立して、

【0026】

【化128】

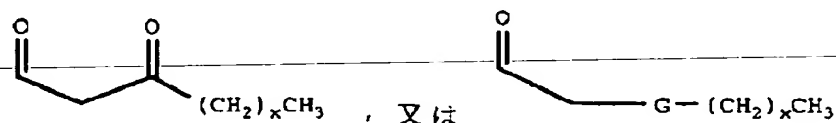
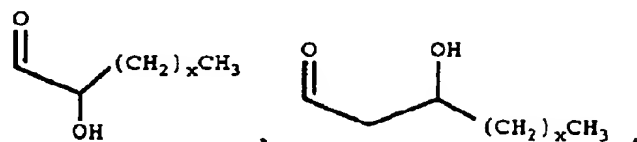
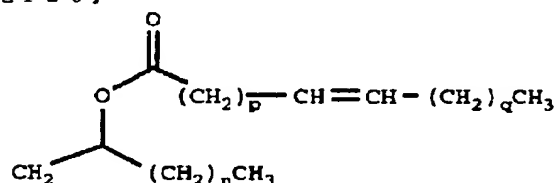


【0027】（式中、各  $d$  は、独立して、0 から 2 までの整数である）であり； $X$  が  $\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)$ ,  $\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)$ ,  $\text{O}(\text{CH}_2)$ ,  $\text{CH}_2$  又は  $(\text{CH}_2)$ ,  $\text{CH}_2$ （式中、 $t$  は 0 から 6 までの整数であり； $v$  は 0 ~ 6 の整数である）であり； $Y$  がハロゲン原子又は  $\text{OH}$  である。

【0028】より好ましくは、 $\text{R}'$ ,  $\text{R}'$ ,  $\text{R}'$  又は  $\text{R}'$  の少なくとも 1 つは、

【0029】

【化129】



【0032】（式中、各  $x$  は、独立して、6 から 11 までの整数、最も好ましくは 6 又は 10 であり；各  $G$  は、独立して、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  である）であり；各  $A'$  と  $A'$  が、独立して、

【0033】

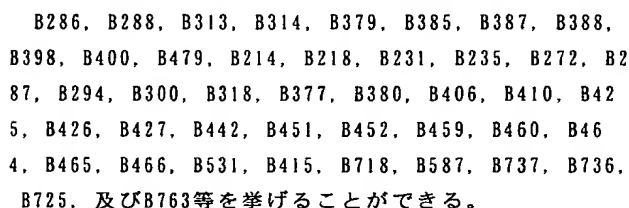
【化131】



(Rhodopseudomonas capsulata) 又はロードシュードモナスフェロイドス (Rhodopseudomonas sphaeroides) から単離されるものは、本発明にはあまり好ましくない。

【 0 0 3 8 】

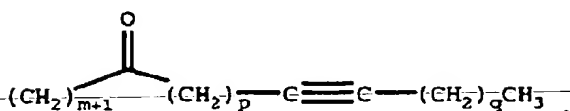
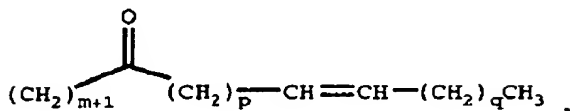
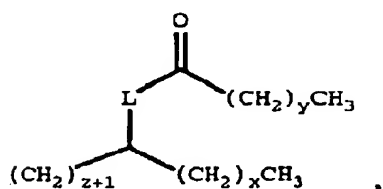
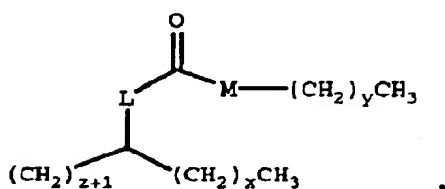
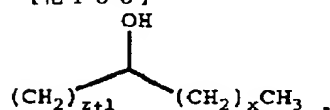
【0035】最も好ましくは、上記化合物はリジン塩、  
トリス塩、アンモニウム塩又はナトリウム塩として得ら 10  
れ、具体的には下記に示すリピドA類縁体 B274, B276,



【 0 0 4 0 】

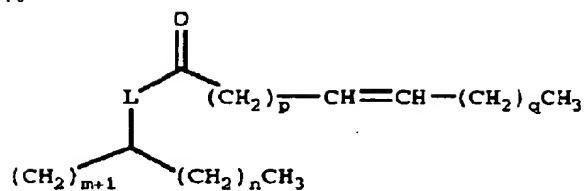
【化 1 3 3】

【0036】第1態様（上記）の化合物の中で、天然ソースから〔例えば、ロードシュードモナス、カブスラタ



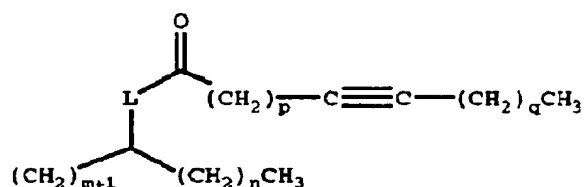
【化 1 3 4】

115



, 又は

116

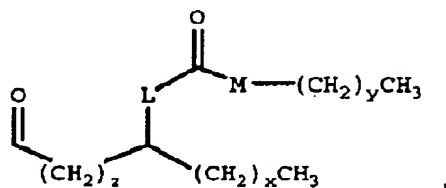
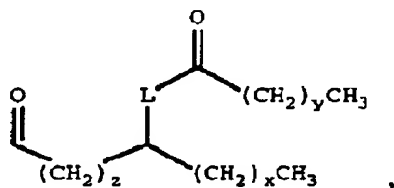
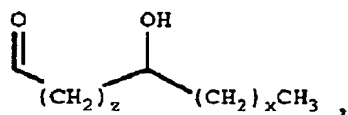
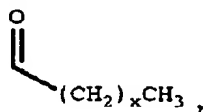


【0042】 (式中、各 L は O、N 又は C であり；各 M は O 又は N であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 の整数であり；各 y は、独立し

て、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数である) であり；残りの R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> の各々は、独立して、

【0043】

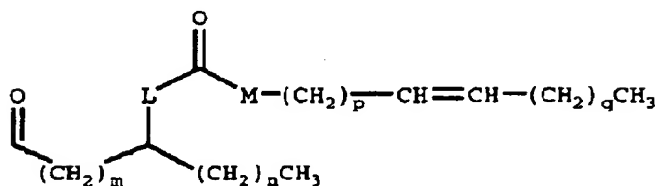
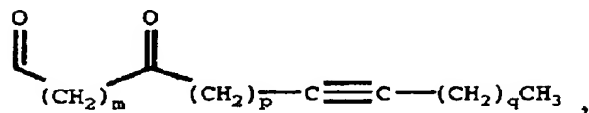
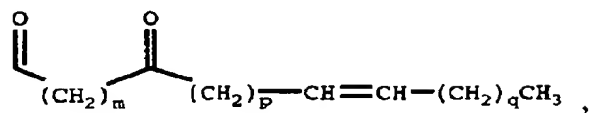
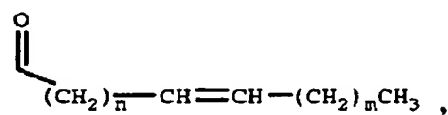
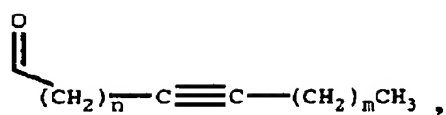
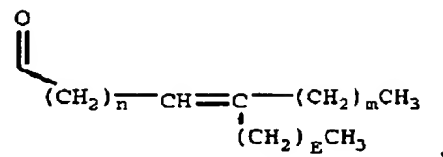
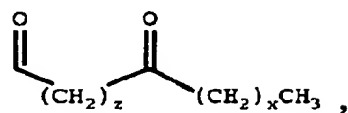
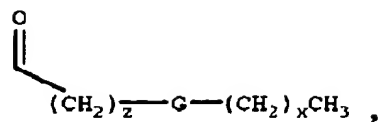
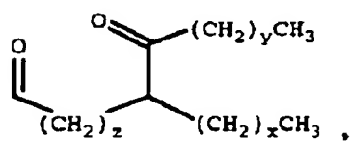
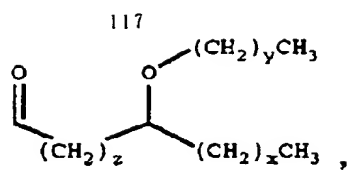
【化 135】



【0044】

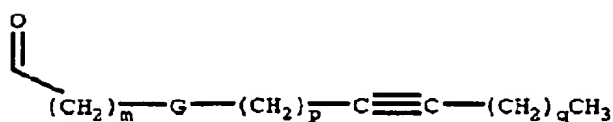
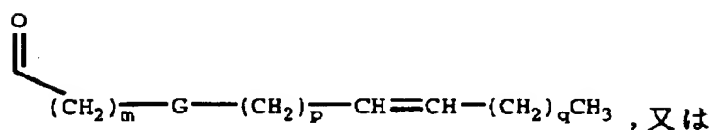
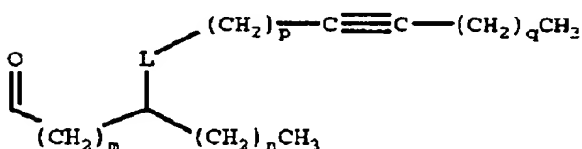
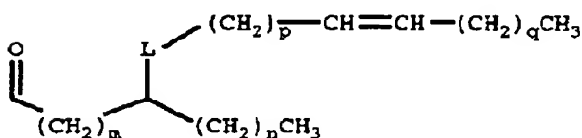
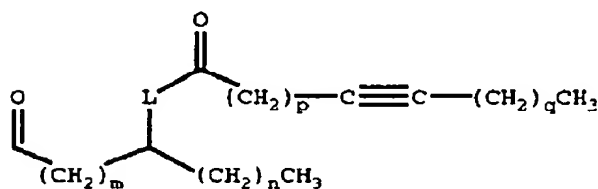
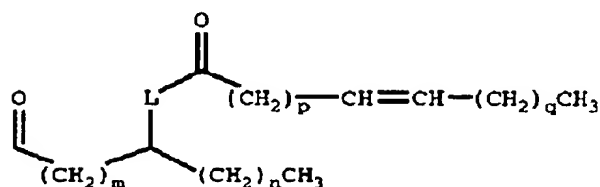
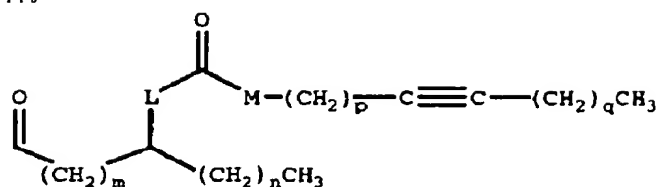
30 【化 136】





119

120



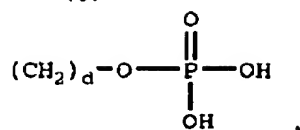
【0046】（式中、各 L は、独立して、0、N 又は C であり；各 M は 0 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y

は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 G は、N、0、S、SO 又は SO<sub>2</sub> である）であり；各 A' と A' は独立して、H、OH、

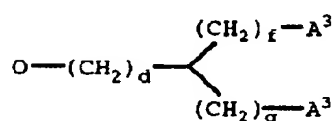
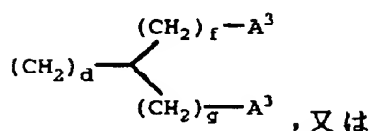
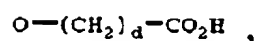
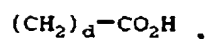
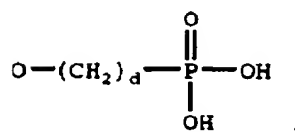
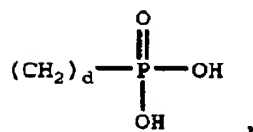
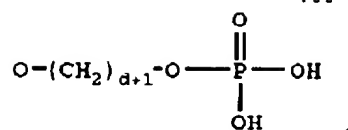
【0047】

【化138】

121



122

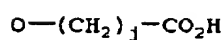
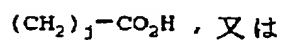
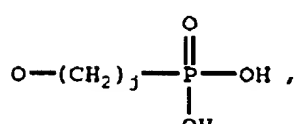
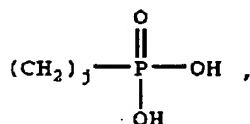
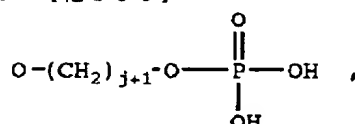
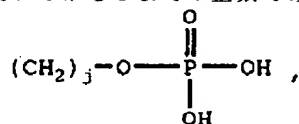


【0048】（式中、各dは、独立して、0から5までの整数であり；各fは、独立して、0から5までの整数であり；各gは、独立して、0から5までの整数であ

り；各A<sup>3</sup>は独立して、

【0049】

20 【化139】

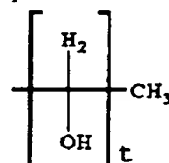
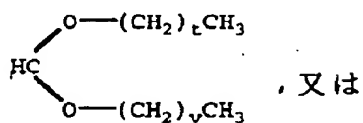


【0050】（式中、各jは、独立して、0から14までの整数である）であり；XはH、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>C

H<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>-O-R<sup>1</sup>、

【0051】

【化140】

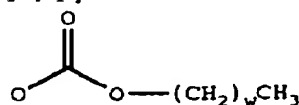
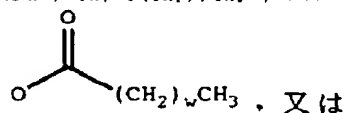


【0052】（式中、各tとvは、独立して、0から14までの整数であり；R<sup>1</sup>はR<sup>1</sup>〜R<sup>1</sup>に対する上記定義のいずれかである）であり；YはH、OH、O(CH<sub>2</sub>)<sub>i</sub>CH<sub>3</sub>、ハロ

ゲン原子、

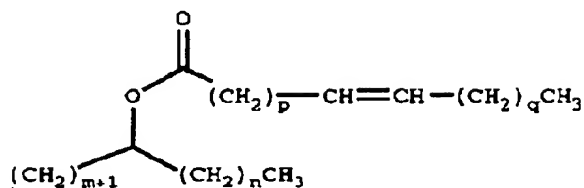
【0053】

【化141】

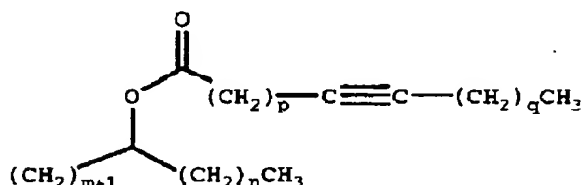


123

【 0 0 5 4 】 ( 式中、w は 0 から 14 までの整数である )  
 である) 好ましくは、 $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$  又は  $R^1$  の少なくとも 1  
 つは：



又は

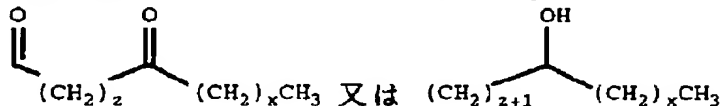


【 0 0 5 6 】 ( 式中、各 m は、独立して、0 から 10 までの  
 整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整  
 数、最も好ましくは 6 であり；各 p と q は、独立して、  
 $0 \leq (p+q) \leq 12$  であり、最も好ましくは q は 5 であ

る) であり；残りの  $R^1$ 、 $R^1$ 、 $R^1$  及び  $R^1$  の各々が、独立し  
 て、

【 0 0 5 7 】

【 化 1 4 3 】

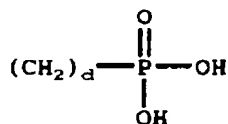
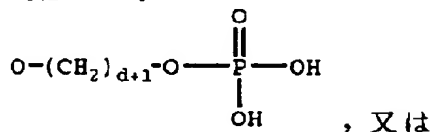
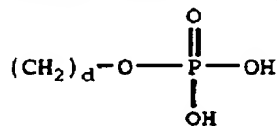


【 0 0 5 8 】 ( 式中、各 x は、独立して、0 から 10 までの  
 整数、最も好ましくは 6 又は 10 であり；各 z は、独立  
 して、0 から 3 までの整数である) であり；各  $A^1$  と A

$A^1$  が、独立して、

【 0 0 5 9 】

【 化 1 4 4 】

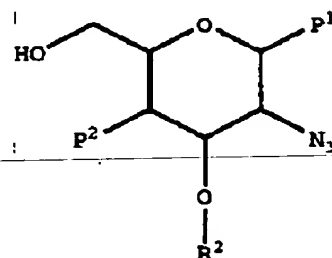


【 0 0 6 0 】 ( 式中、各 d は、独立して、0 から 2 まで  
 の整数である) であり；X が H、 $(\text{CH}_2)_t$ 、OH、 $(\text{CH}_2)_t$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_t$ 、 $\text{CH}_3$ 、又は  $(\text{CH}_2)_t$ 、 $\text{CH}_3$  ( 式中、t は 0 から 6 までの整  
 数であり；v は 0 ~ 6 の整数である) であり；Y が OH で

びその薬理的に許容できる塩を特徴とする：

【 0 0 6 4 】

【 化 1 4 5 】



【 0 0 6 1 】 最も好ましくは、第 2 態様の化合物はリジ  
 ン塩、トリス塩、アンモニウム塩又はナトリウム塩とし  
 て得られ、具体的な例としては下記に示すリピド A 類縁  
 体：B415、B459、B460、B465、B466、B477、B479、B51  
 0、B427、B464 及び B531 を挙げることができる。

【 0 0 6 2 】 第 3 態様では、本発明は活性成分として、  
 生理学的に許容されるキャリアー中に配合された本発明  
 による化合物を含む治療用組成物を特徴とする。

【 0 0 6 5 】 ( 式中、 $R^1$  は

【 0 0 6 6 】

【 化 1 4 6 】

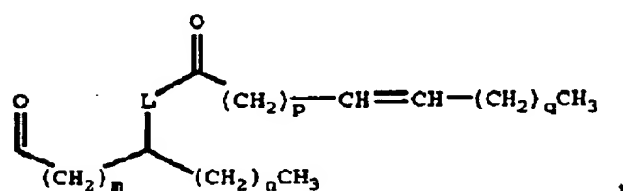
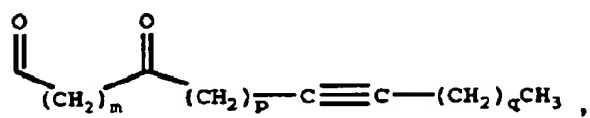
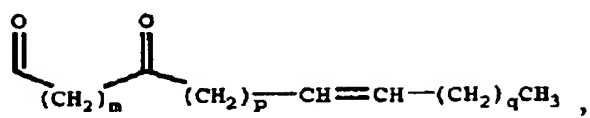
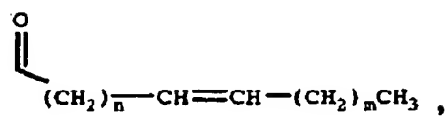
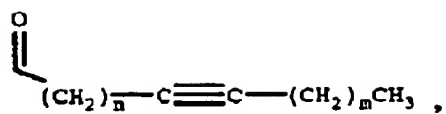
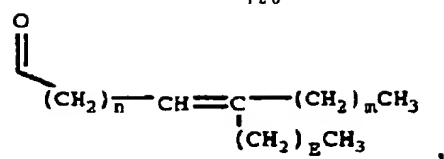
【 0 0 6 3 】 第 4 態様では、本発明は下記式の化合物及

40

50

125

126

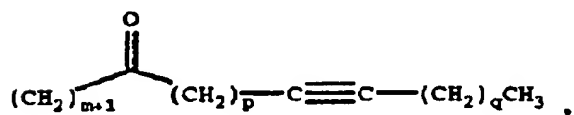
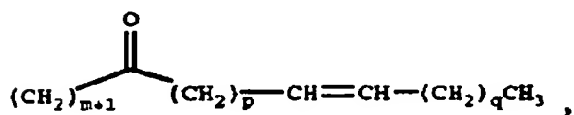
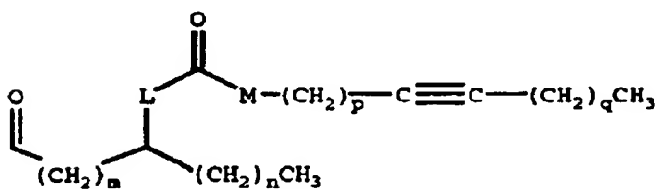
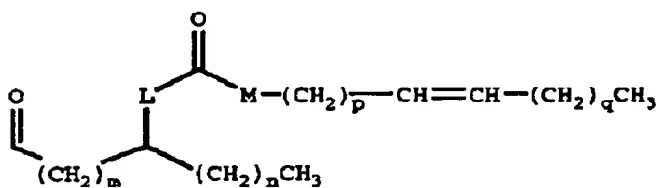
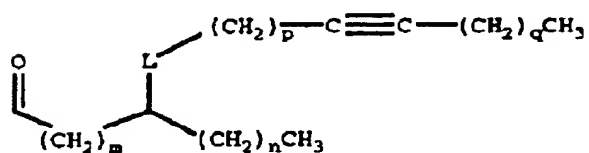
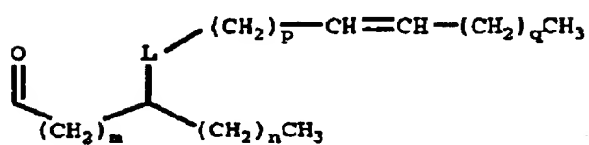
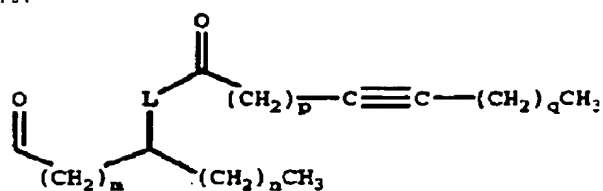


[ 0 0 6 7 ]

[ 化 1 4 7 ]

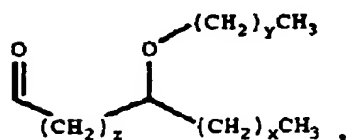
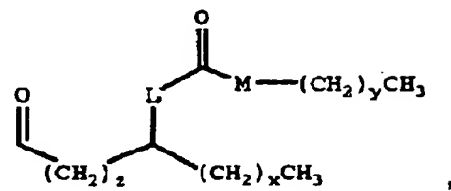
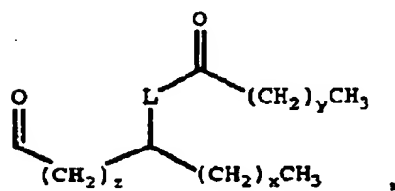
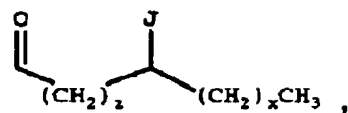
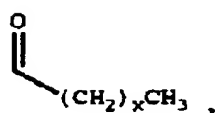
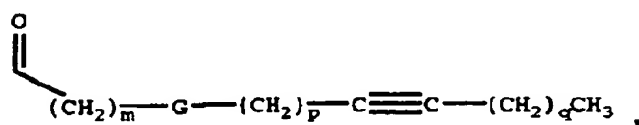
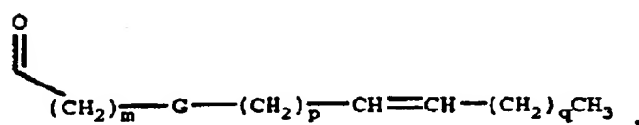
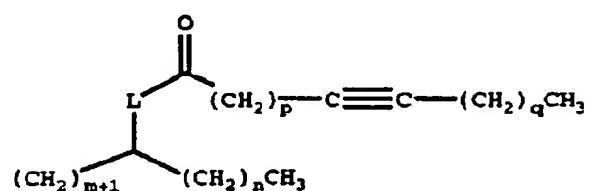
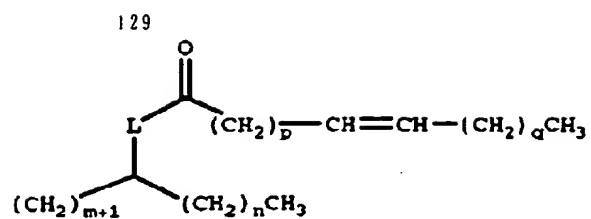
127

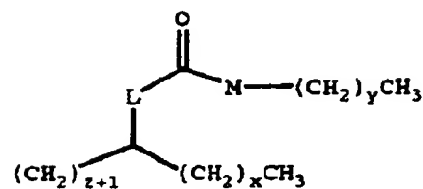
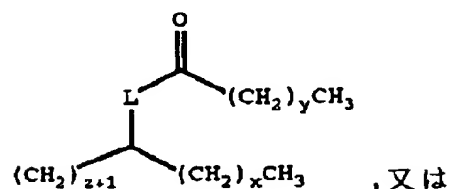
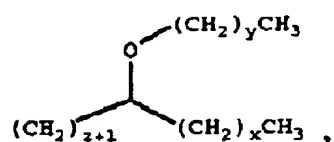
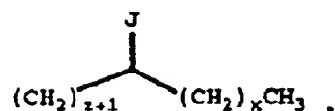
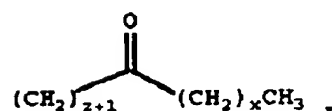
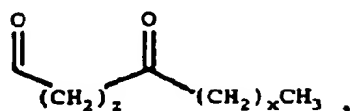
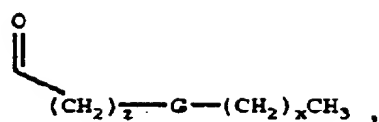
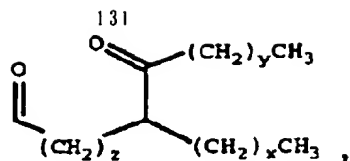
128



【 0 0 6 8 】

【 化 1 4 8 】



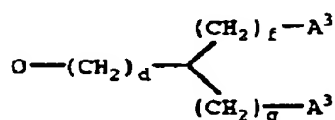
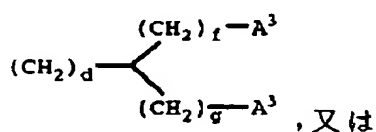
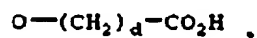
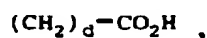
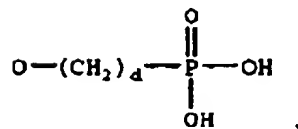
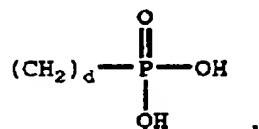
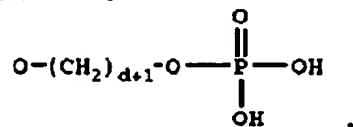
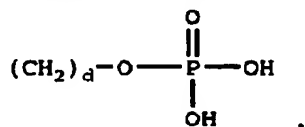


【0070】(式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 L は、N 又は C であり；各 M は、O 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；

各 y は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 G は、独立して、N, O, S, SO 又は SO<sub>2</sub> である) であり；P' は OH、保護された OH、又は保護された A' 基であり、各 A' 基は、

【0071】

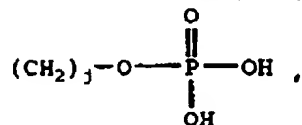
【化150】





133

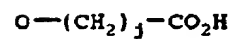
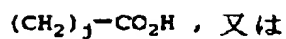
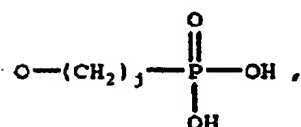
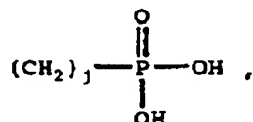
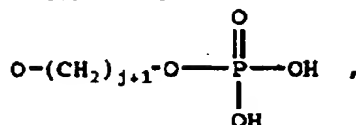
【0072】（式中、各 d は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 f は、独立して、0 から 5 までの整数であり；各 g は、独立して、0 から 5 までの整数であ



り；各 A' は、独立して、

【0073】

【化 1 5 1】

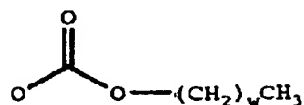
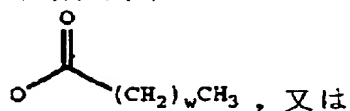


【0074】（式中、各 j は、独立して、0 から 14 までの整数である）である）であり；P' は H, ハロゲン原子, OH, 保護された OH, O(CH<sub>3</sub>), CH<sub>3</sub> ,

【0075】

【化 1 5 2】

20



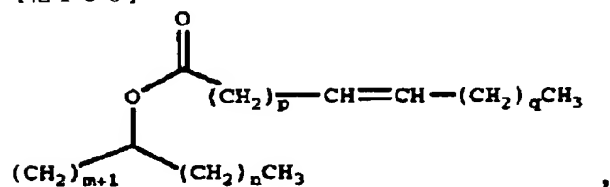
【0076】（式中、w は 0 から 14 までの整数である）である）好ましくは、R' は

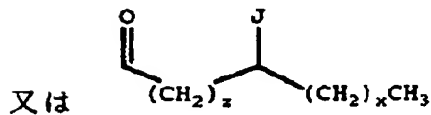
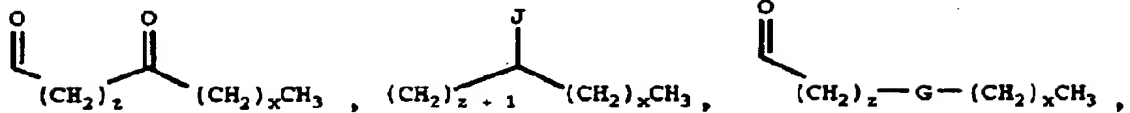
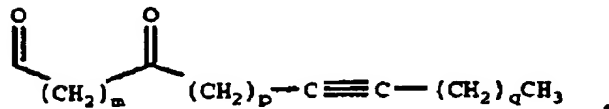
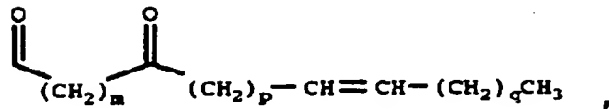
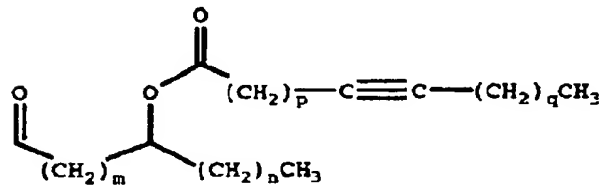
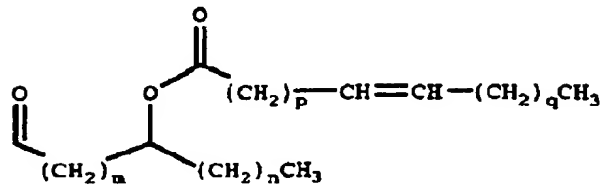
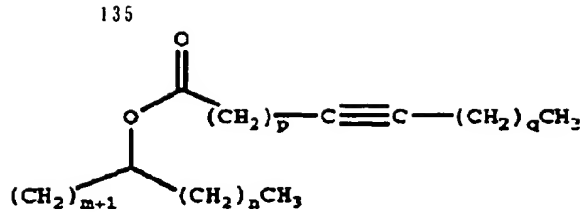
【0078】

【化 1 5 4】

【0077】

【化 1 5 3】





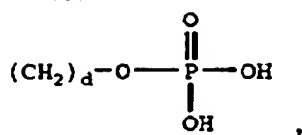
【 0 0 7 9 】 ( 式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、

独立して、SO 又は SO<sub>2</sub> であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p + q) ≤ 12 である) であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり、各 A' 基は、

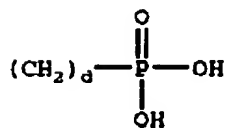
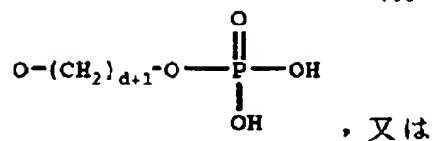
【 0 0 8 0 】

【 化 1 5 5 】

137



138

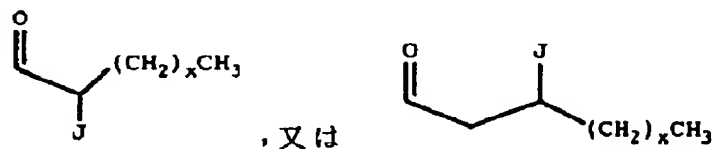
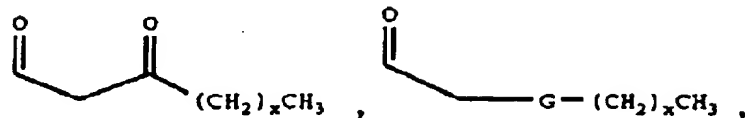
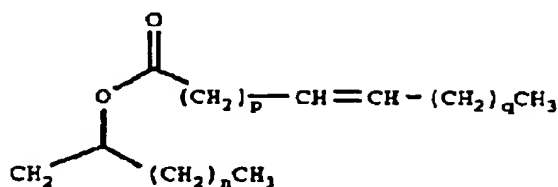


【0081】（式中、各dは、独立して、0から2までの整数である）であり；P'はH、OH、保護されたOH又はO(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>3</sub>（式中、wは0から3までの整数である）である。

【0082】最も好ましくは、R'は、

【0083】

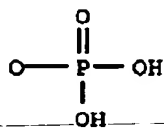
【化156】



【0084】（式中、各Jは、独立して、OH又は保護されたOHであり；各xは、独立して、6から11までの整数であり；各Gは、独立して、SO又はSO<sub>2</sub>であり；各nは、独立して、6から10までの整数であり；各pとqは、独立して、6 ≤ (p + q) ≤ 10である）であり；P'はOH、保護されたOH又は保護されたA'基であり、A'基は、

【0085】

【化157】

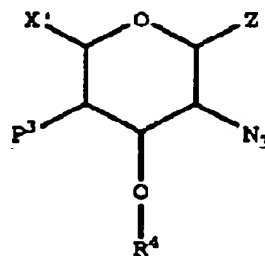


40

【0087】第5態様では、本発明は下記式の化合物及びその薬理学的に許容される塩を特徴とする：

【0088】

【化158】

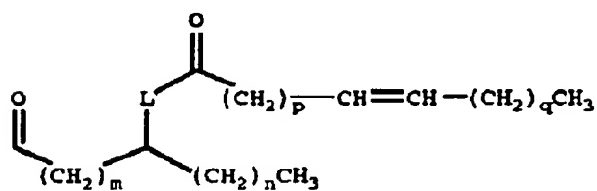
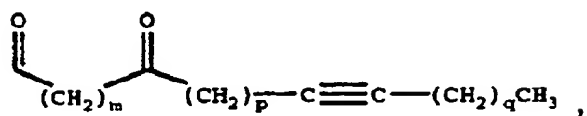
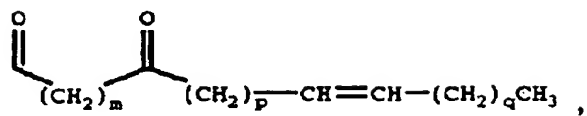
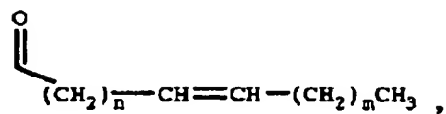
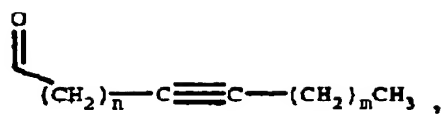
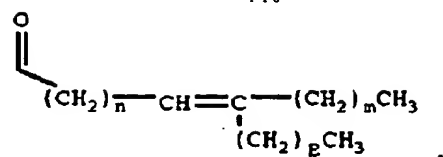


【0089】（式中、R'は、

【0090】

【化159】

【0086】であり；P'はH、OH、保護されたOH又はOC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>である。

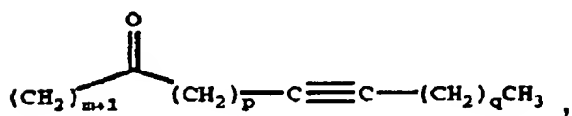
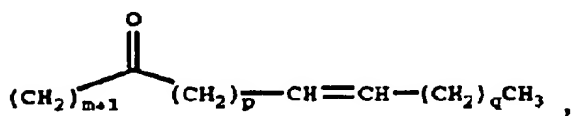
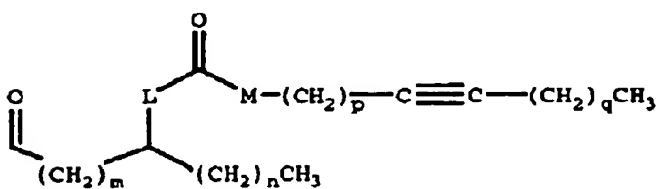
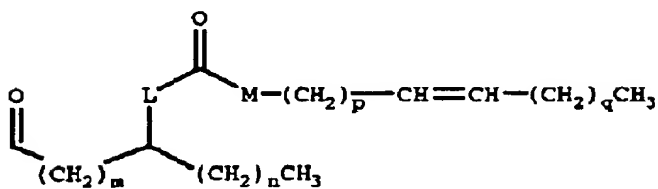
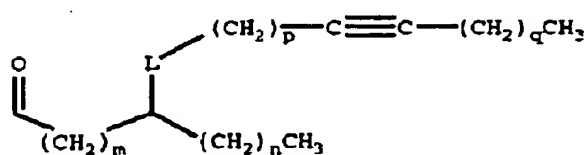
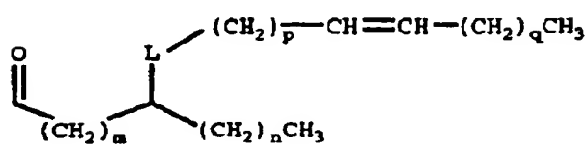
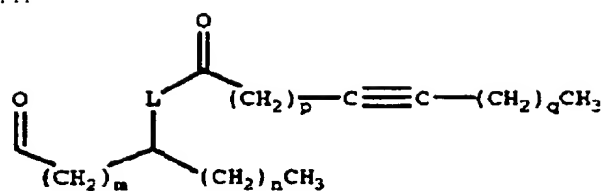


【 0 0 9 1 】

【 化 1 6 0 】

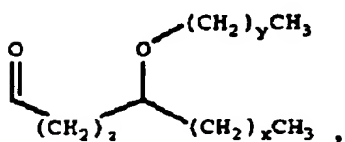
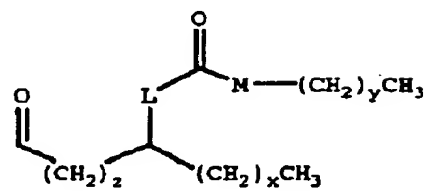
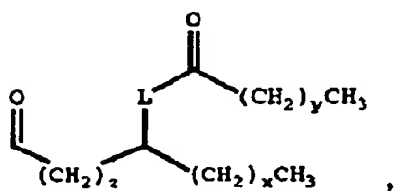
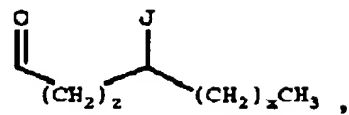
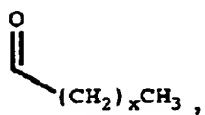
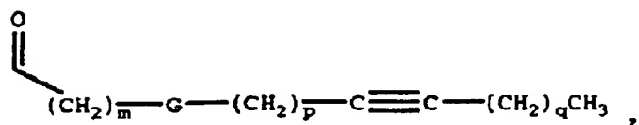
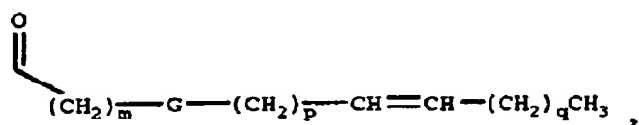
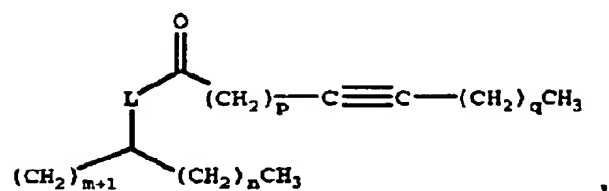
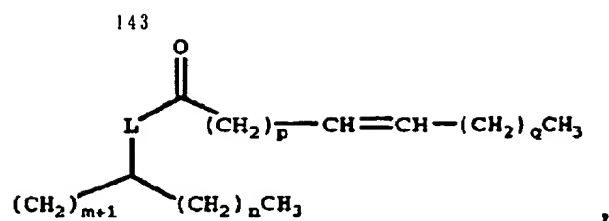
141

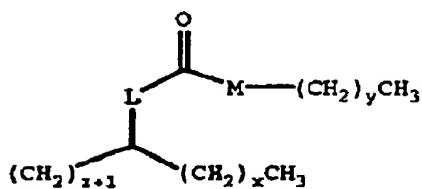
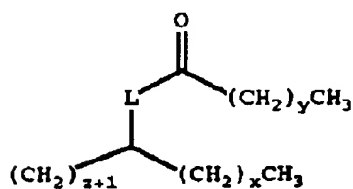
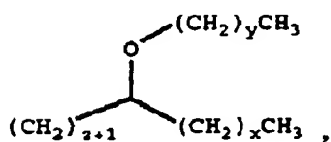
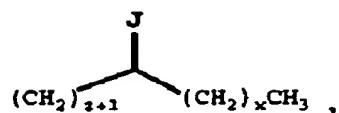
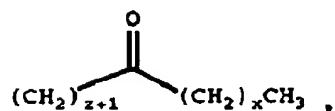
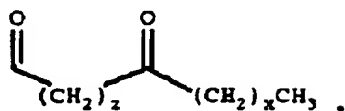
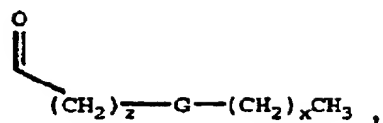
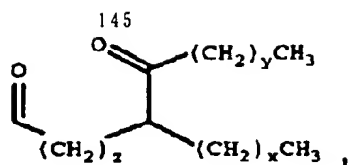
142



[ 0 0 9 2 ]

[ 化 1 6 1 ]





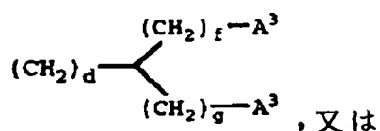
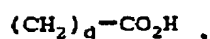
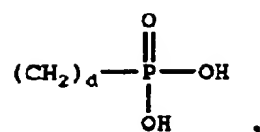
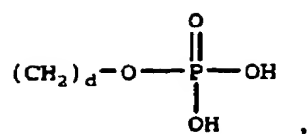
【 0 0 9 4 】（式中、各 J は、独立して、0H 又は保護された 0H であり； L は 0、N 又は C であり；各 M は 0 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y は、独立して、0 から 14

までの整数であり;各 $z$ は、独立して、0から10までの整数であり;各 $G$ は、独立して、N, O, S, SO 又はSO<sub>2</sub>である)であり;ZはOH、保護されたOH、活性化された(activated)OH 又は置換可能な脱離基(displaceable leaving group)であり;P<sup>1</sup>はOH、保護されたOH、OCH<sub>3</sub>、A<sup>1</sup>基又は保護されたA<sup>1</sup>基であり、前記A<sup>1</sup>基は独立して

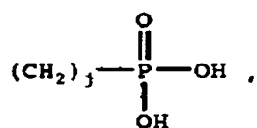
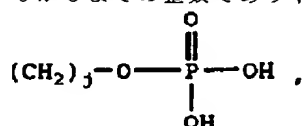
【 0 0 9 5 】

【化 1 6 3】

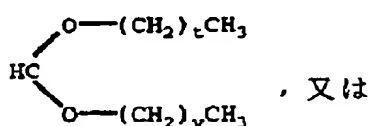
147



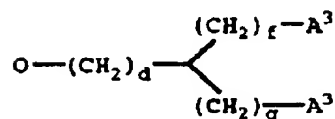
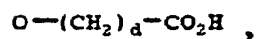
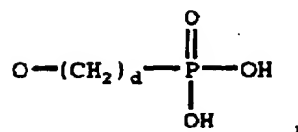
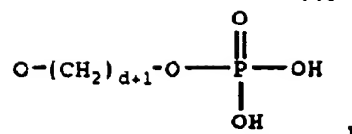
【0096】（式中、各dは、独立して、0から5までの整数であり；各fは、独立して、0から5までの整数であり；各gは独立して、0から5までの整数であり；各



【0098】（式中、各jは、独立して、0から14までの整数である）である）であり；X'はX又は保護されたX基であり、前記X基は、H、 $(\text{CH}_2)_1$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_1$ , OH,  $(\text{CH}_2)_1$ , O $(\text{CH}_2)_1$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_1$ , OPO(OH) $_2$ ,  $(\text{CH}_2)_1$ , -CH=CH-( $\text{CH}_2$ ) $_1$



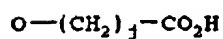
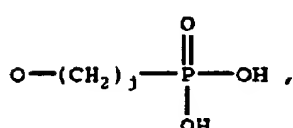
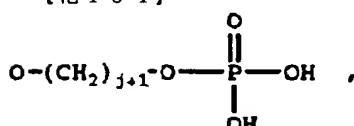
148



A<sup>3</sup>は、独立して、

20 【0097】

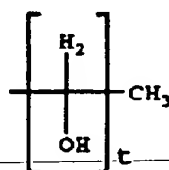
【化164】



,  $\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_1$ , -O-R<sup>3</sup>,

【0099】

【化165】

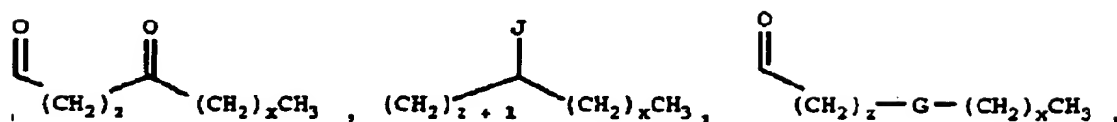
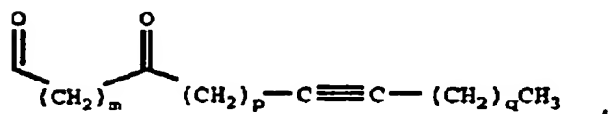
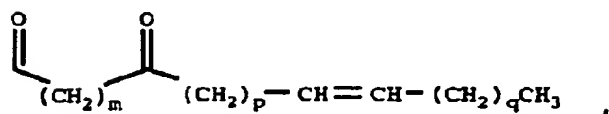
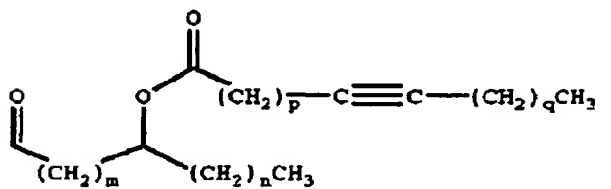
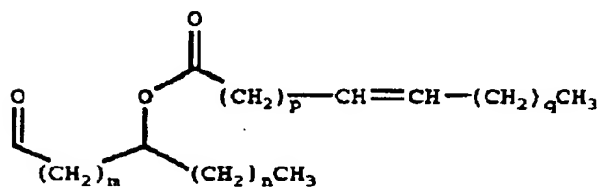
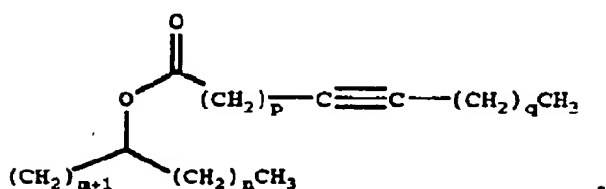
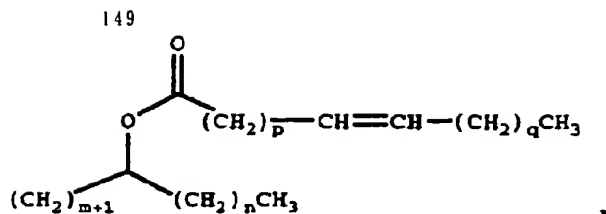


【0100】（式中、各tとvは、独立して、0から14までの整数であり；R<sup>3</sup>はR<sup>1</sup>～R<sup>2</sup>に対する上記定義のいずれかである）である）好ましくは、R<sup>3</sup>は、

【0101】

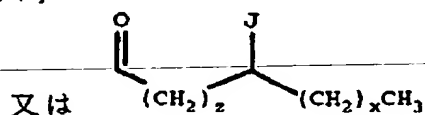
【化166】





【0102】

【化167】

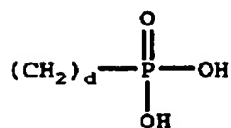
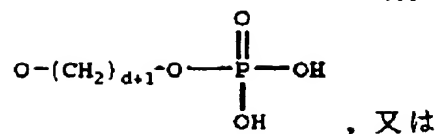
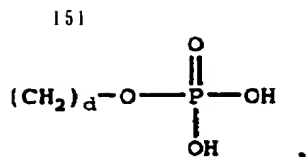


り；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、S0 又は S0<sub>1</sub> であり；各 p と q は、独立して、0 ≤ (p + q) ≤ 12 である）であり；各 P' は H、OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり、A' 基は

【0104】

【化168】

【0103】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であ

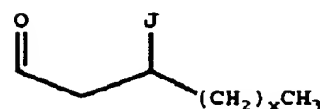
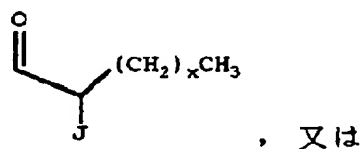
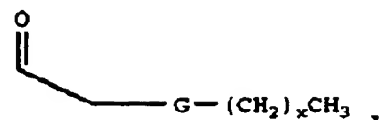
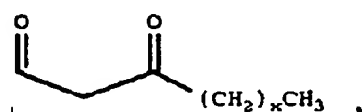
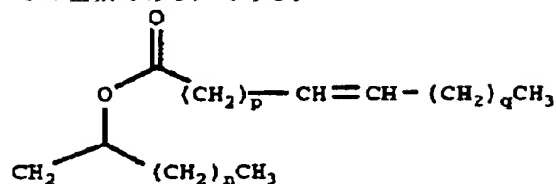


【0105】（式中、各  $d$  は、独立して、0 から 2 までの整数である）であり； $X'$  は  $\text{H}$ ,  $(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ ,  $(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{C}\text{H}_2)_t\text{CH}_3$  又は  $(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ （式中、各  $t$  は 0 から 6 までの整数であり； $v$  は 0 ~ 6 の整数である）である。

【0106】最も好ましくは、 $R'$  は、

【0107】

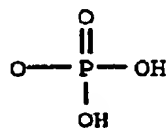
【化169】



【0108】（式中、各  $J$  は、独立して、 $\text{OH}$  又は保護された  $\text{OH}$  であり；各  $x$  は、独立して、6 から 11 までの整数であり；各  $G$  は、独立して、 $\text{SO}$  又は  $\text{SO}_2$  であり；各  $n$  は、独立して、6 から 10 までの整数であり；各  $p$  と  $q$  は、独立して、 $6 \leq (p + q) \leq 10$  である）であり； $P'$  は  $\text{OH}$ 、保護された  $\text{OH}$ 、 $A''$  基又は保護された  $A''$  基であり、 $A''$  基は

【0109】

【化170】



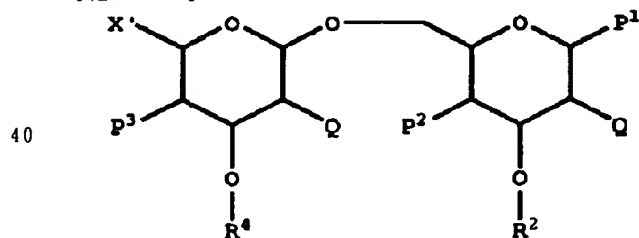
【0110】であり； $X'$  は  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCH}_3$  又は  $\text{CH}_2\text{O}(\text{C}\text{H}_2)_v\text{CH}_3$ （式中、 $v$  は 1 から 3 までの整数である）であ

る。

【0111】第 6 態様では、本発明は下記式の化合物及びその薬理学的に許容される塩を特徴とする：

【0112】

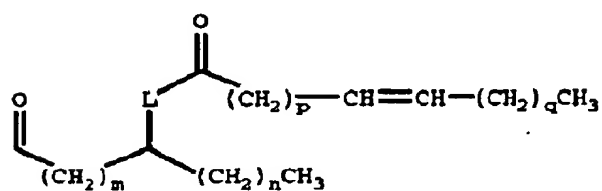
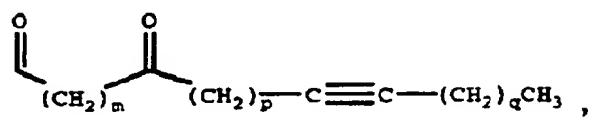
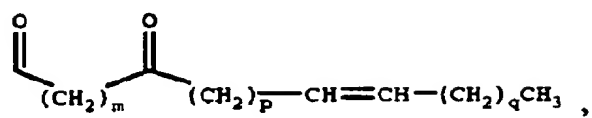
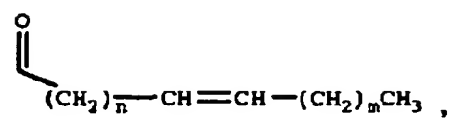
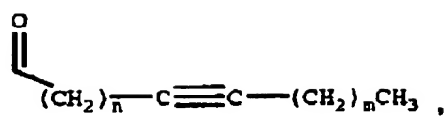
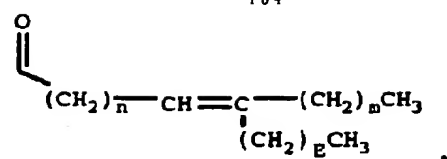
【化171】



【0113】（式中、各  $R^1$  と  $R'$  は、独立して、

【0114】

【化172】



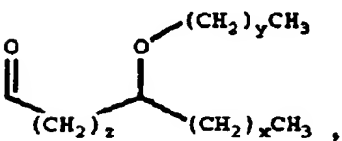
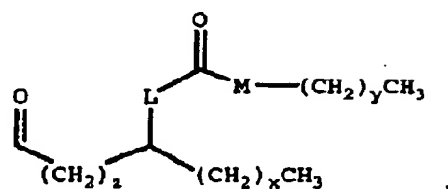
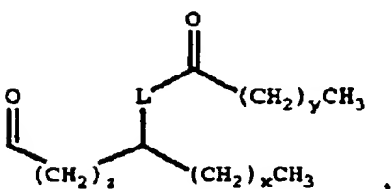
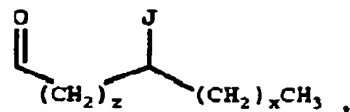
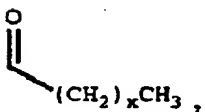
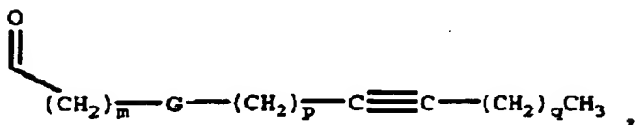
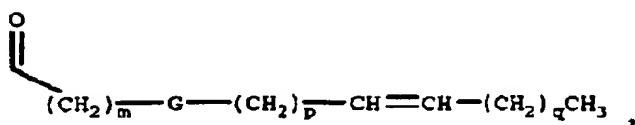
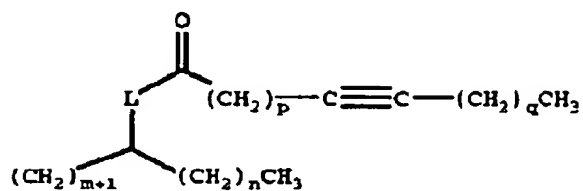
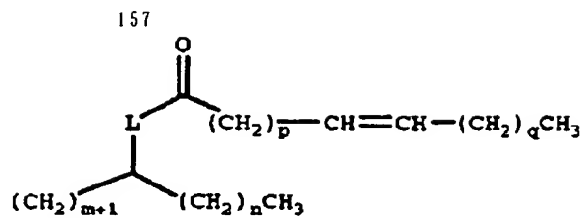
[ 0 1 1 5 ]

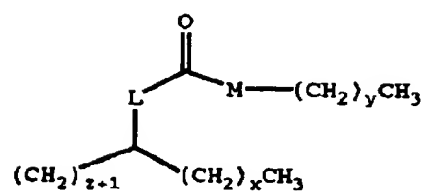
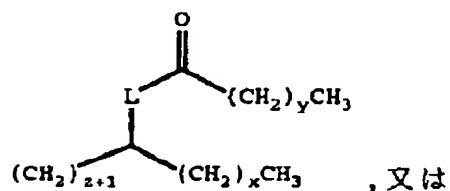
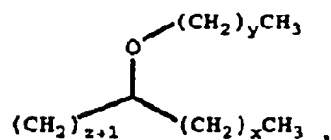
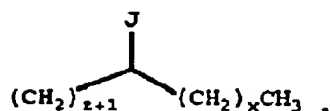
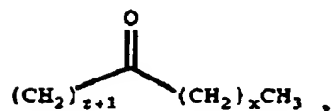
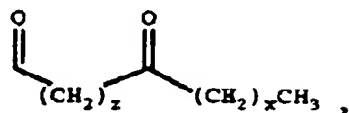
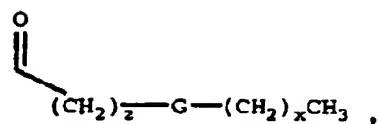
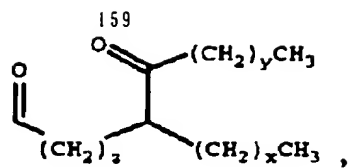
[ 化 1 7 3 ]

156



【化 1 7 4】





【0118】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 L は、N 又は C であり；各 M は独立して、O 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y は、独立し

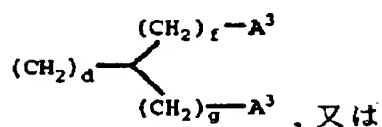
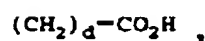
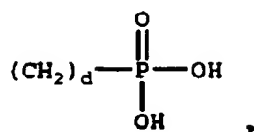
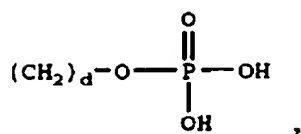
30

て、0 から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 G は、独立して、N、O、S、SO 又は SO<sub>2</sub> である）であり；各 Q は、独立して、N、又は NH<sub>2</sub> であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P'' は OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり；各 A' 基と A'' 基が、独立して、

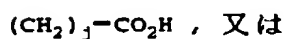
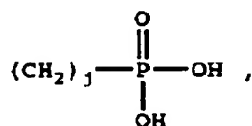
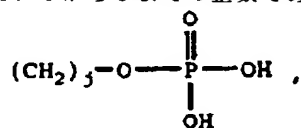
【0119】

【化176】

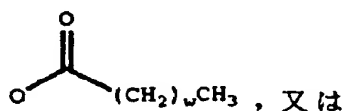
161



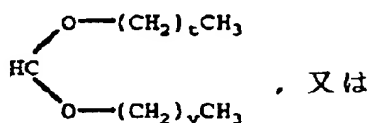
【0120】（式中、各dは、独立して、0から5までの整数であり；各fは、独立して、0から5までの整数であり；各gは、独立して、0から5までの整数であ



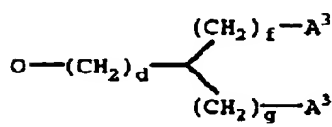
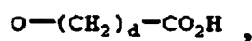
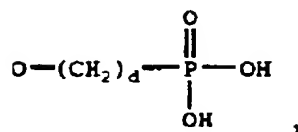
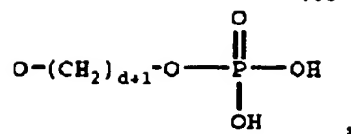
【0122】（式中、各jは、独立して、0から14までの整数である）である；P'はH、ハロゲン原子、OH、保護されたOH、O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、



【0124】（式中、wは0から14までの整数である）であり；X'はX又は保護されたX基であり、前記X基はH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>



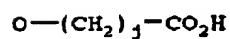
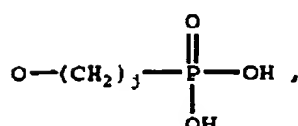
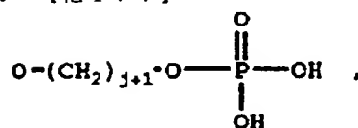
162



り；各A<sup>3</sup>が、独立して、

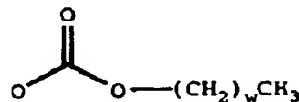
【0121】

20 【化177】



【0123】

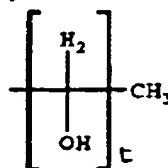
【化178】



-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-R<sup>1</sup>、

【0125】

【化179】



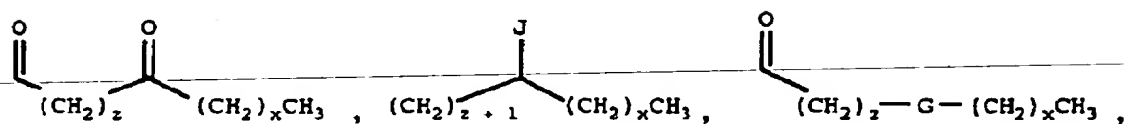
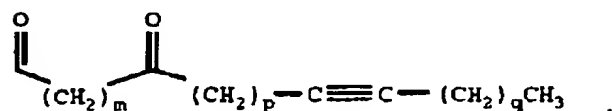
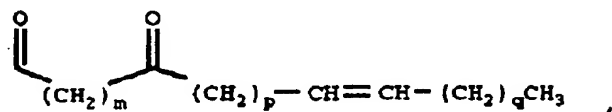
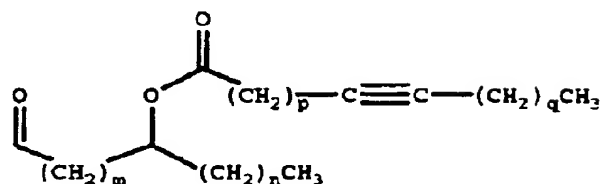
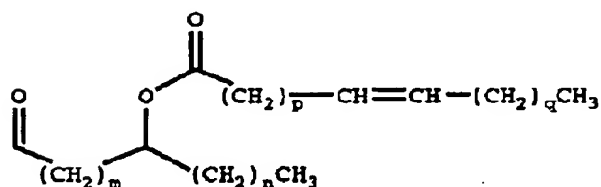
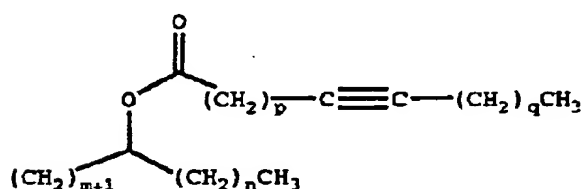
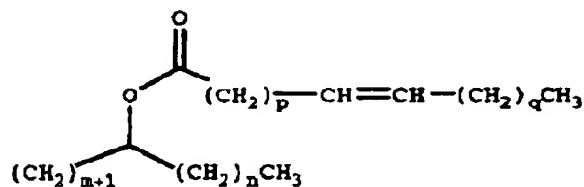
【 0 1 2 6 】 ( 式中、各  $t$  と  $v$  は、独立して、0 から 14 までの整数であり； $R^1$  は  $R^1 \sim R^1$  に対する上記定義のいずれかである ) である ] 好ましくは、 $R^1$  と  $R^1$  は独立して、

【 0 1 2 8 】

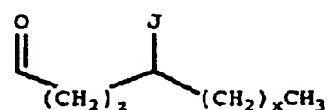
【 化 1 8 1 】

【 0 1 2 7 】

【 化 1 8 0 】



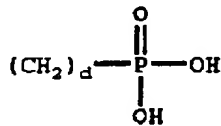
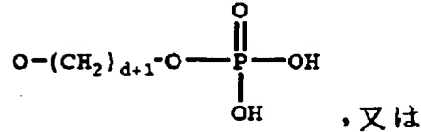
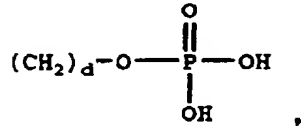
又は





165

【0129】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、SO 又は SO<sub>2</sub> であり；各 p と q は、独立して、



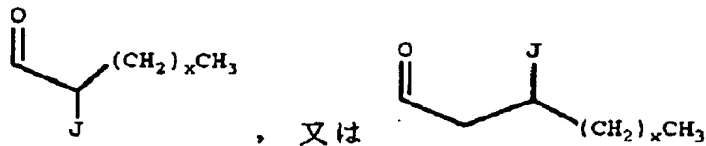
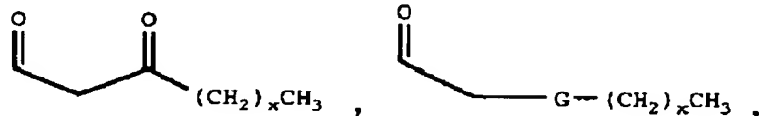
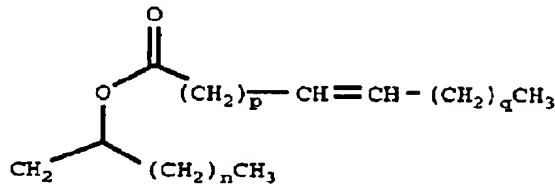
【0131】（式中、各 d は、独立して、0 から 2 までの整数である）であり；P' は H、OH、保護された OH 又は O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>CH<sub>3</sub>（式中、w は 0 から 3 までの整数である）であり；X' は H、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub> 又は (C

0 ~ 6 の整数である）である。

【0132】最も好ましくは、各 R' と R'' は独立して、

【0133】

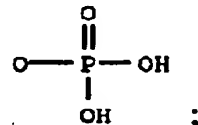
【化183】



【0134】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 x は、独立して、6 から 11 までの整数であり；各 G は、独立して、SO 又は SO<sub>2</sub> であり；各 n は、独立して、6 から 10 までの整数であり、各 p と q は、独立して、6 ≤ (p + q) ≤ 10 である）であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P'' は H、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり；各 A' 基と A'' 基は、独立して、

【0135】

【化184】

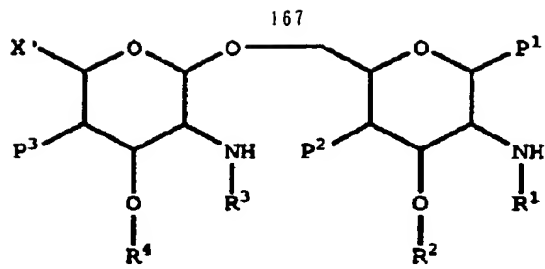


【0136】であり；P' は OH であり；X' は CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、又は CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>CH<sub>3</sub>（式中、v は 1 から 3 までの整数である）である。

【0137】第 7 態様では、本発明は下記式の化合物及びその薬理学的に許容される塩を特徴とする：

【0138】

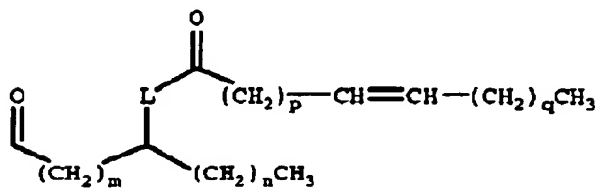
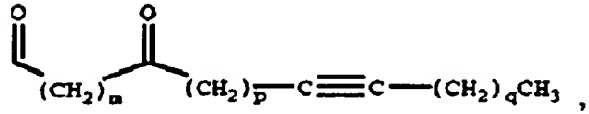
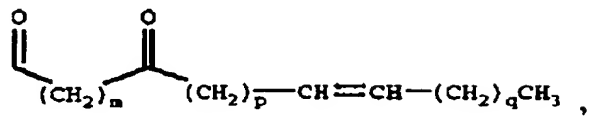
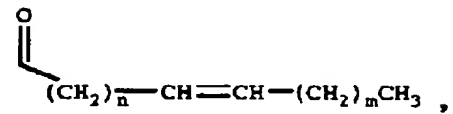
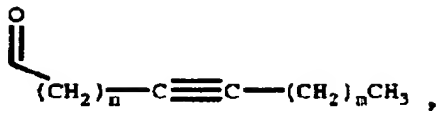
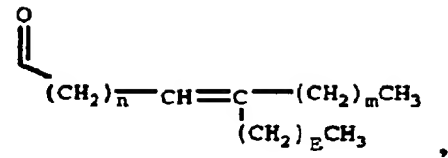
【化185】



【 0 1 3 9 】〔式中、各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、独立して、

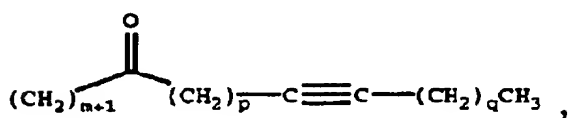
【 0 1 4 0 】

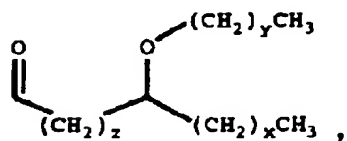
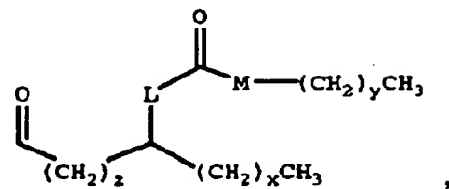
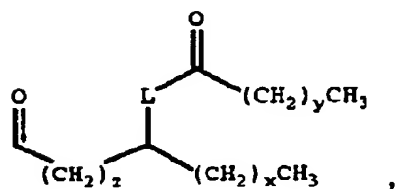
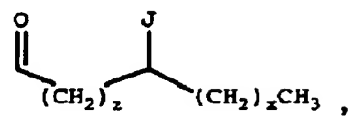
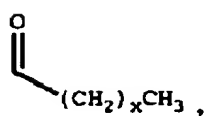
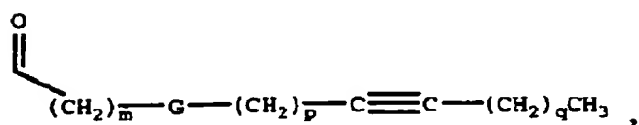
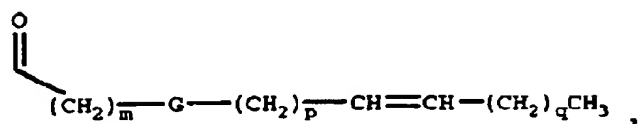
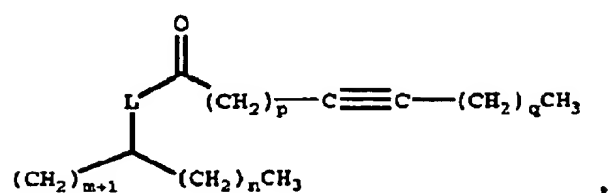
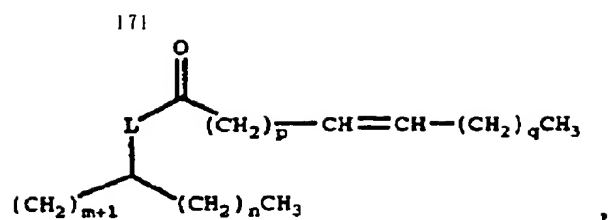
【 化 1 8 6 】

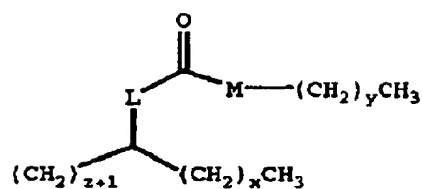
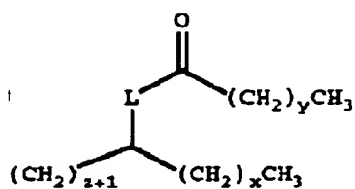
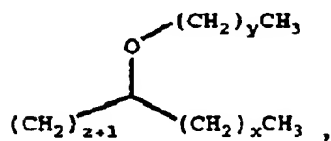
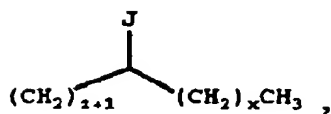
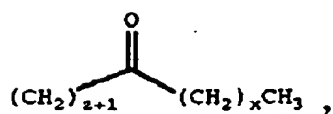
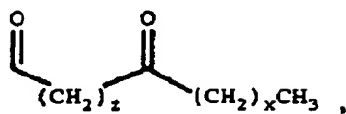
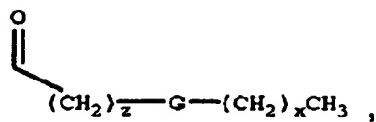
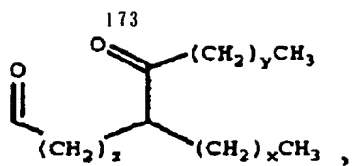


【 0 1 4 1 】

【 化 1 8 7 】







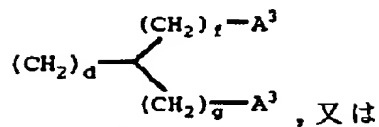
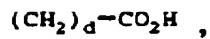
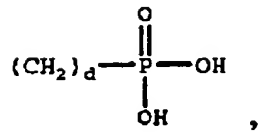
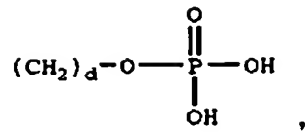
【0144】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 L は、N 又は C であり；各 M は、O 又は N であり；各 E は、独立して、0 から 14 までの整数であり、各 m は、独立して、0 から 14 までの整数であり； 30  
各 n は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 p は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 q は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 14 までの整数であり；各 y は、独立して、0

から 14 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 G は、独立して、N、O、S、S O 又は SO<sub>2</sub> である）であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P'' は OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり、各 A' 基と A'' 基は、独立して、

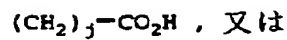
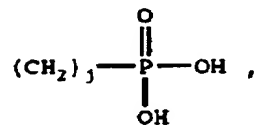
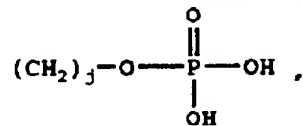
【0145】

【化190】

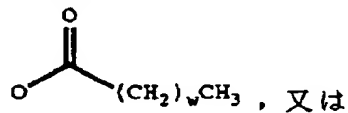
175



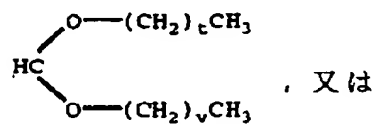
【0146】（式中、各dは、独立して、0から5までの整数であり；各fは、独立して、0から5までの整数であり；各gは、独立して、0から5までの整数であ



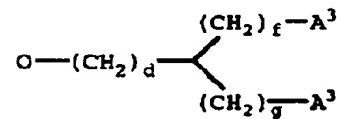
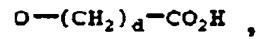
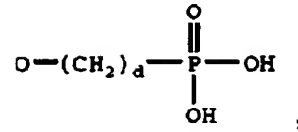
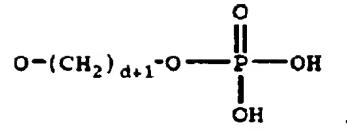
【0148】（式中、各jは、独立して、0から14までの整数である）である；P'はH、ハロゲン原子、OH、保護されたOH、 $\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ 、



【0150】（式中、wは0から14までの整数である）であり；X'はX又は保護されたX基であり、前記X基はH、 $(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{O}(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_t$ 、



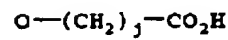
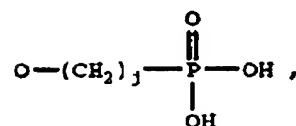
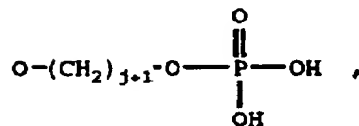
176



り；各A'は、独立して、

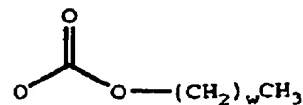
【0147】

20 【化191】



【0149】

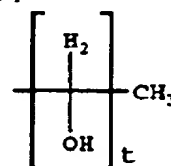
【化192】



$-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_t\text{CH}_3$ 、 $(\text{CH}_2)_t-\text{O}-\text{R}'$ 、

【0151】

【化193】



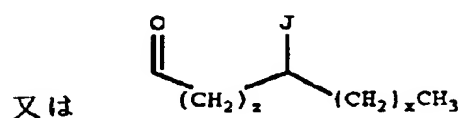
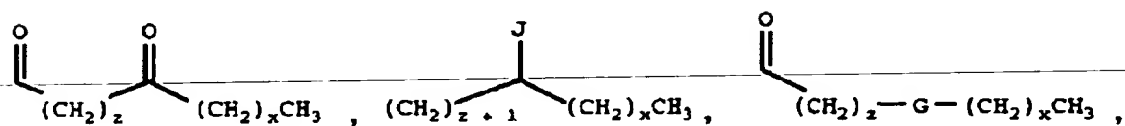
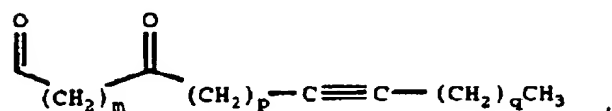
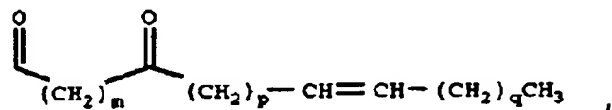
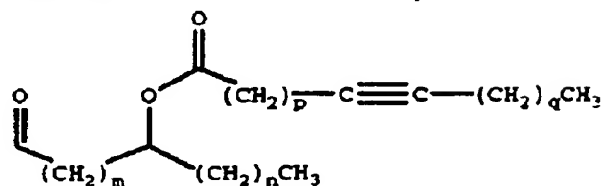
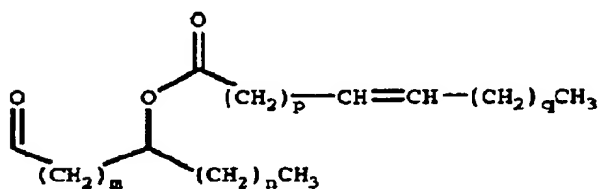
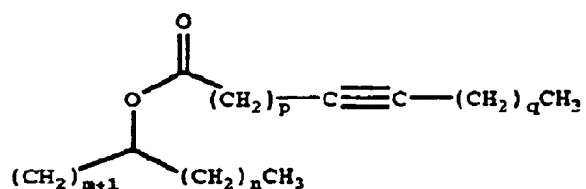
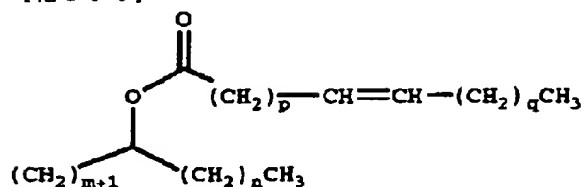
【 0 1 5 2 】 ( 式中、各  $t$  と  $v$  は、独立して、0 から 14 までの整数であり； $R^1$  は  $R^1 \sim R^4$  に対する上記定義のいずれかである ) である ] 好ましくは、各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は独立して、

【 0 1 5 3 】

【 化 1 9 4 】

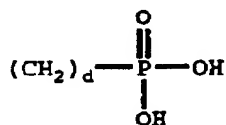
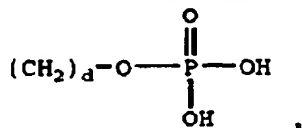
【 0 1 5 4 】

【 化 1 9 5 】



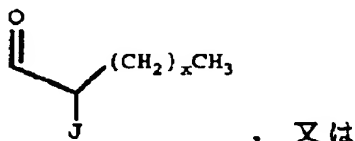
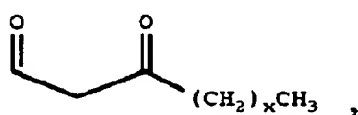
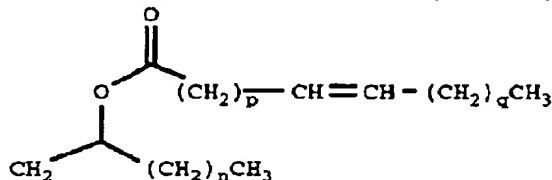
179

【0155】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 m は独立して、0 から 10 までの整数であり；各 n は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 x は、独立して、0 から 10 までの整数であり；各 z は、独立して、0 から 3 までの整数であり；各 G は、独立して、S0 又は S0<sub>1</sub> であり；各 p と q は、独立して、0

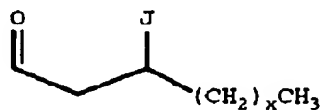
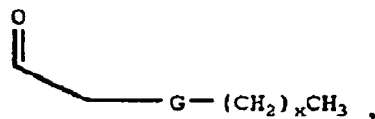


【0157】（式中、各 d は、独立して、0 から 2 までの整数である）であり；P' は H、OH、保護された OH 又は O(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>、CH<sub>3</sub>（式中、w は 0 から 3 までの整数である）であり；X' は H、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>、CH<sub>3</sub> 又は (C

H<sub>2</sub>)<sub>t</sub>、CH<sub>3</sub>（式中、t は 0 から 6 までの整数であり；v は



, 又は



【0160】（式中、各 J は、独立して、OH 又は保護された OH であり；各 x は独立して、6 から 11 までの整数であり；各 G は、独立して、S0 又は S0<sub>1</sub> であり；各 n は、独立して、6 から 10 までの整数であり；各 p と q は、独立して、6 ≤ (p + q) ≤ 10 である）であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P' は OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり、各 A' 基と A' 基は、独立して、

【0161】

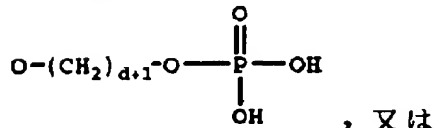
【化198】

180

≤ (p + q) ≤ 12 である）であり；P' は OH、保護された OH 又は保護された A' 基であり；P' は OH、保護された OH、A' 基又は保護された A' 基であり、各 A' 基と A' 基は、独立して、

【0156】

【化196】



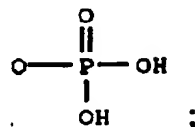
, 又は

0 ~ 6 の整数である）である。

【0158】最も好ましくは、各 R'、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R' は独立して、

【0159】

【化197】



;

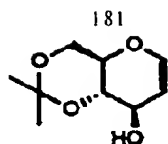
【0162】であり；P' は OH であり；X' は CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、又は CH<sub>2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>、CH<sub>3</sub>（式中、v は 1 から 3 までの整数である）である。

【0163】第 8 態様では、本発明は式：

【0164】

【化199】



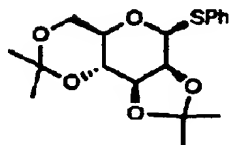


【 0 1 6 5 】で示される化合物の製造方法であって、

(a) 式：

【 0 1 6 6 】

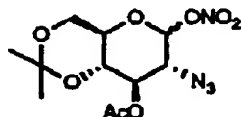
【 化 2 0 0 】



【 0 1 6 7 】で示されるマンノピラノシドを製造する工程及び(b) 前記マンノピラノシドをリチウムの存在下で触媒量のナフタレンと反応させる工程からなる方法の特徴とする。第9の態様では、本発明は式：

【 0 1 6 8 】

【 化 2 0 1 】

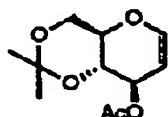


【 0 1 6 9 】で示される化合物の製造方法であって、

(a) 式：

【 0 1 7 0 】

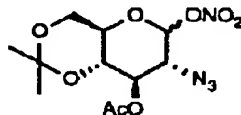
【 化 2 0 2 】



【 0 1 7 1 】で示される化合物を製造する工程；及び(b) この化合物を硝酸セリウムアンモニウム及びアジドアルカリ金属塩、好ましくはアジ化ナトリウム(sodium azide)と反応させる工程からなる方法の特徴とする。好ましい実施態様では、この方法はさらに、

【 0 1 7 2 】

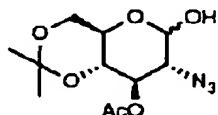
【 化 2 0 3 】



【 0 1 7 3 】で示され化合物を硝酸ナトリウムと反応させて、下記式

【 0 1 7 4 】

【 化 2 0 4 】



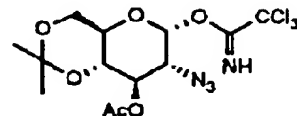
182

【 0 1 7 5 】で示される化合物を形成する工程を含む。

第10態様では、本発明は式：

【 0 1 7 6 】

【 化 2 0 5 】

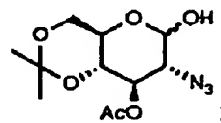


【 0 1 7 7 】で示される化合物のα-立体異性体を選択的に製造する方法であって、

(a) 式：

【 0 1 7 8 】

【 化 2 0 6 】



【 0 1 7 9 】で示される化合物を製造する工程；

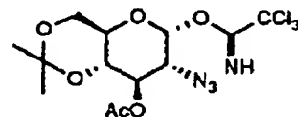
(b) この化合物をトリクロロアセトニトリル中に溶解する工程；及び

(c) 溶解した化合物をリチウムビス（トリメチルシリル）アミドと反応させる工程からなる方法の特徴とする。

【 0 1 8 0 】第11態様では、本発明は活性化アジド糖(azide saccharide)に3,4-ジメトキシベンジル保護基を結合させる方法において、アジド糖を最初にジメトキシベンジルアルコールと反応させ、次に三フッ化ホウ素エーテレートと反応させることからなる方法の特徴とする。好ましい実施態様では、アジド糖は、

【 0 1 8 1 】

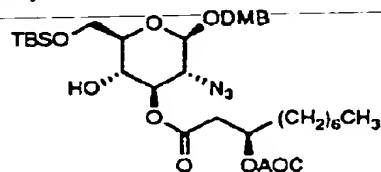
【 化 2 0 7 】



【 0 1 8 2 】である。第12実施態様では、本発明は糖のヒドロキシル側鎖にアリルオキシカーボネート保護基を結合させる方法において、糖を最初にホスゲンと反応させ、次にアリルアルコールと反応させる方法の特徴とする。好ましい実施態様では、糖はアジド糖であり、糖は式：

【 0 1 8 3 】

【 化 2 0 8 】



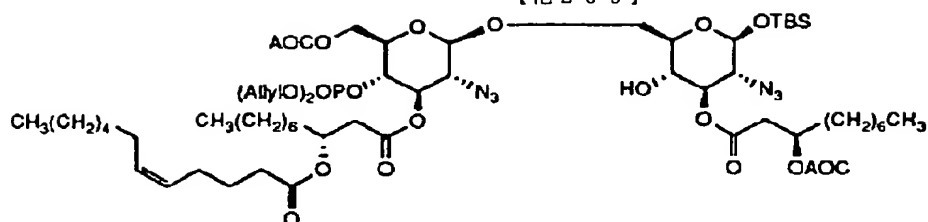
【 0 1 8 4 】で示される糖であり；糖は式：

183

184

【 0 1 8 5 】

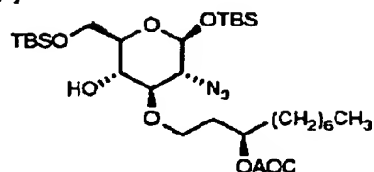
【 化 2 0 9 】



【 0 1 8 6 】 で示される糖であり；糖は式：

【 0 1 8 7 】

【 化 2 1 0 】



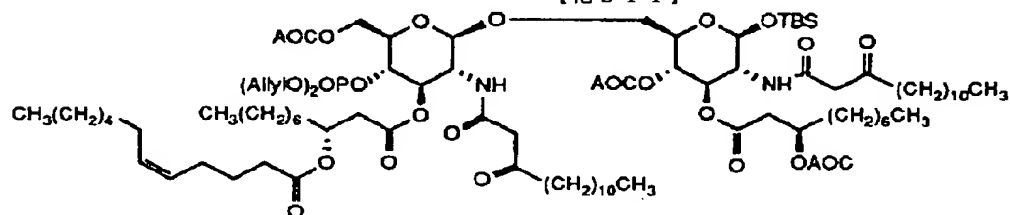
【 0 1 8 8 】 で示される糖である。第13実施態様では、

10 本発明はアシル保護糖から  $\alpha$ -ブチルジメチルシリル保護基を選択的に除去する方法において、糖をフッ化水素酸と反応させることからなる方法の特徴とする。

【 0 1 8 9 】 好ましい実施態様では、糖は二糖類（ジサッカライド）であり；アシル保護基はアリルオキシカーボネート基であり；アシル保護糖は

【 0 1 9 0 】

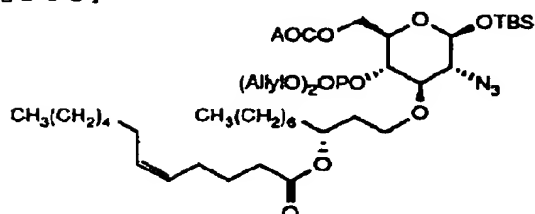
【 化 2 1 1 】



【 0 1 9 1 】 であり；アシル保護糖は、

【 0 1 9 2 】

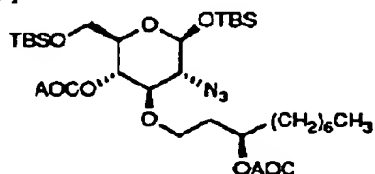
【 化 2 1 2 】



【 0 1 9 3 】 であり；アシル保護糖は、

【 0 1 9 4 】

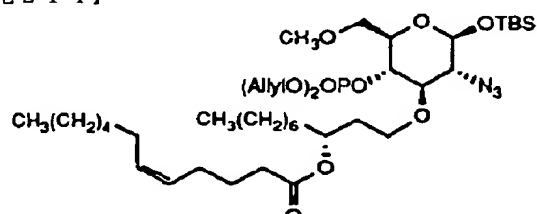
【 化 2 1 3 】



【 0 1 9 5 】 であり；アシル保護糖は、

【 0 1 9 6 】

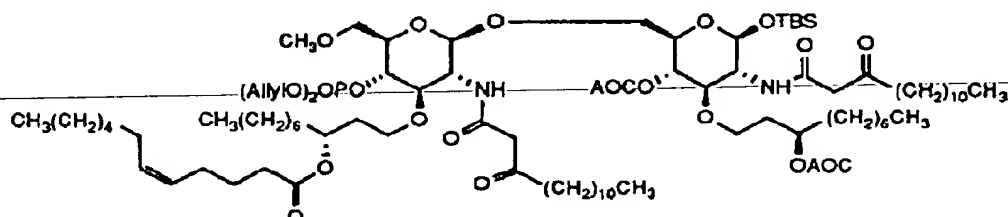
【 化 2 1 4 】



【 0 1 9 7 】 であり；アシル保護糖は、

【 0 1 9 8 】

【 化 2 1 5 】

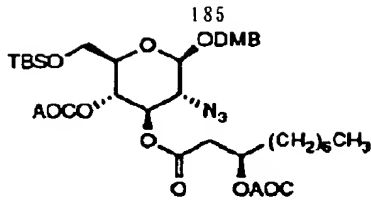


【 0 1 9 9 】 であり；アシル保護糖は、さらに 3,4-ジメトキシベンジル保護基を含み、アシル保護糖は

【 0 2 0 0 】

【 化 2 1 6 】

186

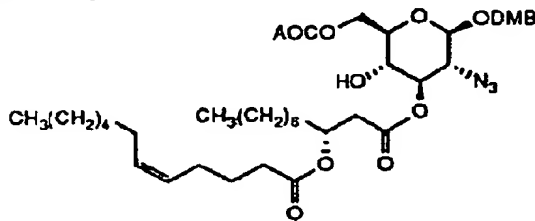


【0201】である。第14態様では、本発明は糖にビス（アルコキシ）ホスホニル側鎖を結合させる方法において、糖を最初にビス（アルコキシ）（ジイソプロピルアミノ）ホスフィン及びテトラゾールと反応させ、次にオキシダントと反応させることからなる方法の特徴とする。

【0202】好ましい実施態様では、ビス（アルコキシ）ホスホニル側鎖はアリルオキシ保護ホスフェート基であり；オキシダントは m-クロロパーオキシ安息香酸であり；糖は二糖類、好ましくはアジド糖であり；アジド糖は式：

【0203】

【化217】

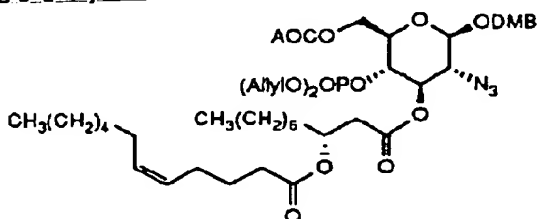


【0210】で示されるアジド糖である。第15態様では、本発明はアジド糖から 3,4-ジメトキシベンジル保護基を除去する方法において、アジド糖を暗所の嫌気性条件下で 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンと反応させることからなる方法の特徴とする。

【0211】第16実施態様では、本発明はアジド糖から 3,4-ジメトキシベンジル保護基を除去する方法において、アジド糖を硝酸セリウムアンモニウムと反応させることからなる方法の特徴とする。第15態様と第16態様との好ましい実施態様では、アジド糖は、

【0212】

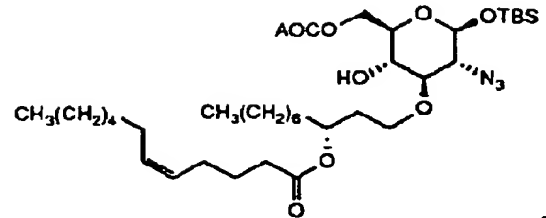
【化2.2.1】



【0204】で示されるアジド糖であり；アジド糖は式：

【0205】

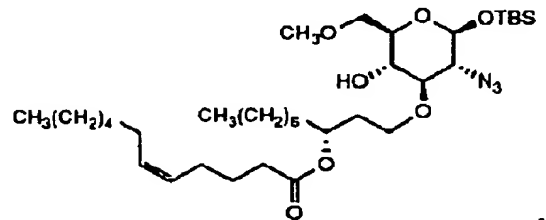
【化218】



【0206】で示されるアジド糖であり；アジド糖は式：

【0207】

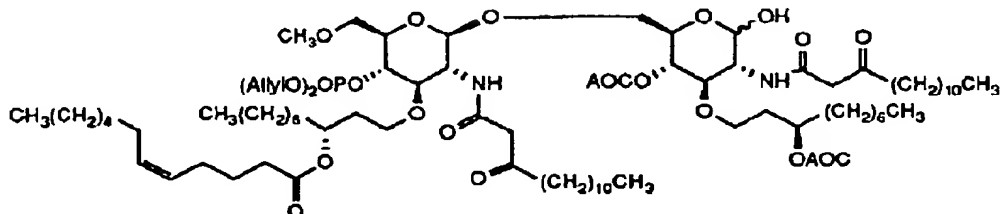
【化219】



【0208】で示されるアジド糖であり；アジド糖は式：

【0209】

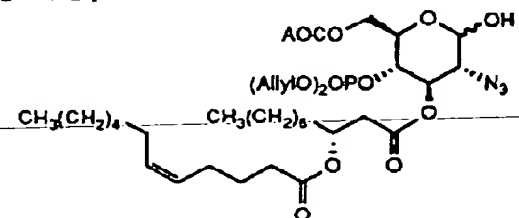
【化220】



【0213】である。第17態様では、本発明はアジド糖に α-トリクロロイミデート活性化基（α-trichloroimidate activating group）を選択的に結合させる方法において、アジド糖をトリクロロアセトニトリル及び炭酸セシウムと反応させることからなる方法の特徴とする。好ましい実施態様では、アジド糖は式：

【0214】

【化222】



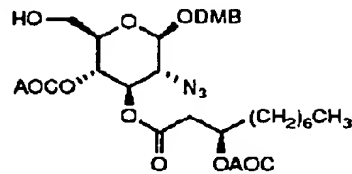
【0215】で示されるアジド糖である。第18実施態様では、本発明は二糖類の製造方法において、(a) 3,4-ジメトキシベンジル保護基と遊離ヒドロキシル基とを有

するアジド単糖（モノサッカライド）を形成する工程；  
及び(b) 3,4 - ジメトキシベンジル保護アジド単糖を第  
2 活性化アジド単糖と、アルゴン雰囲気下、三フッ化ホ  
ウ素エーテレート又はトリメチルシリルトリフルオロメ  
タンスルホネートの存在下で、反応させることからなる

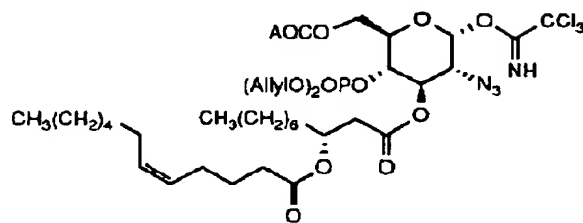
方法の特徴とする。好ましい実施態様では、アジド単糖  
は、

【 0 2 1 6 】

【 化 2 2 3 】



又は

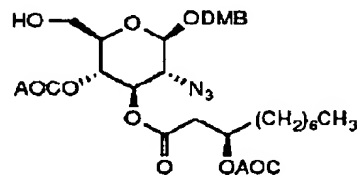


;

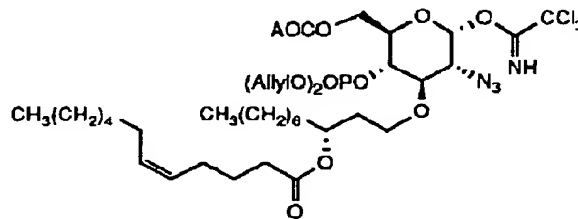
【 0 2 1 7 】 であり；アジド単糖は、

【 化 2 2 4 】

【 0 2 1 8 】



又は

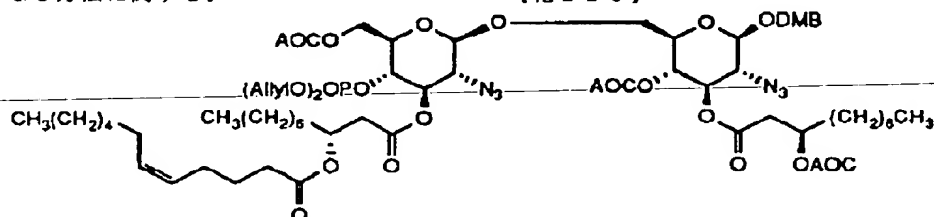


【 0 2 1 9 】 である。第19態様では、本発明は不飽和側  
鎖を還元せずに糖のアジド側鎖を還元する方法におい  
て、アジド糖をトリス-アリアルチオール酸スズ (II)  
トリアルキルアミン錯体 (lin(II) tris-arylthiolate tr  
ialkylamine complex) と暗所において嫌気性条件下で反  
応させることからなる方法に関する。

【 0 2 2 0 】 好ましい実施態様では、トリス-ベンゼン  
チオール酸スズ (II) トリアルキルアミンがトリス-ベ  
ンゼンチオール酸スズ (II) トリエチルアミンであり；  
アジド糖は二糖類であり；二糖類は式：

【 0 2 2 1 】

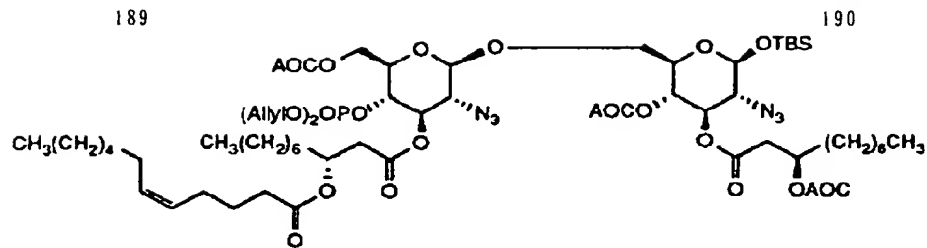
【 化 2 2 5 】



【 0 2 2 2 】 で示される二糖類であり；二糖類は式：

【 化 2 2 6 】

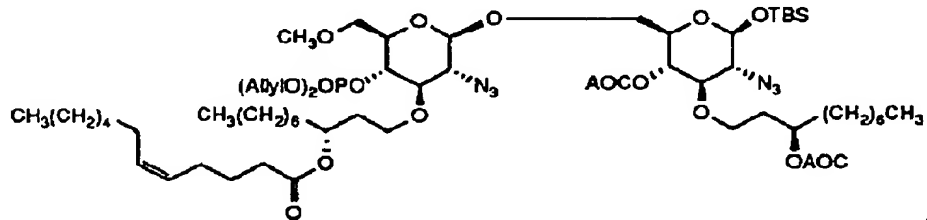
【 0 2 2 3 】



【 0 2 2 4 】で示される二糖類であり；二糖類は式：

【 化 2 2 7 】

【 0 2 2 5 】



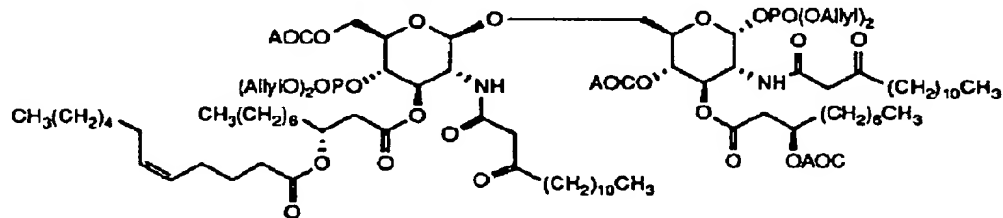
【 0 2 2 6 】で示される二糖類である。第20態様では、本発明は糖分子からアリルオキシ保護基を除去する方法において、(a) アリルオキシ保護ヒドロキシル基を有する糖を製造する工程；及び(b)この保護糖をパラジウム錯体と反応させる工程を含む方法の特徴とする。

テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)  
[tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)] であり；糖は式：

【 0 2 2 8 】

20 【 化 2 2 8 】

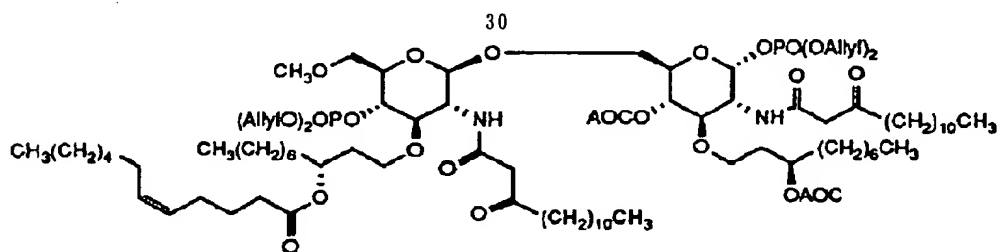
【 0 2 2 7 】好ましい実施態様では、パラジウム錯体は



【 0 2 2 9 】で示される糖であり；糖は式：

【 化 2 2 9 】

【 0 2 3 0 】

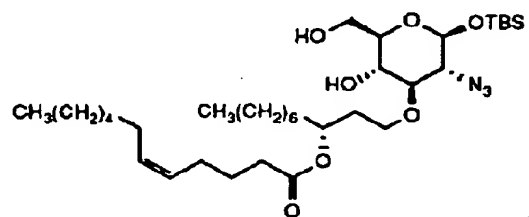


【 0 2 3 1 】で示される糖である。第21態様では、本発明は他の遊離ヒドロキシル基をアルキル化せずにヘキソースのC<sub>4</sub>ヒドロキシル基をアルキル化する方法において、ヘキソースを銀塩及びハロゲン化アルキルと反応させることからなる方法の特徴とする。

【 0 2 3 2 】好ましい実施態様では、銀塩が酸化銀又は炭酸銀であり、ハロゲン化アルキルはヨウ化メチル(methyl iodide)であり；ヘキソースは式：

【 0 2 3 3 】

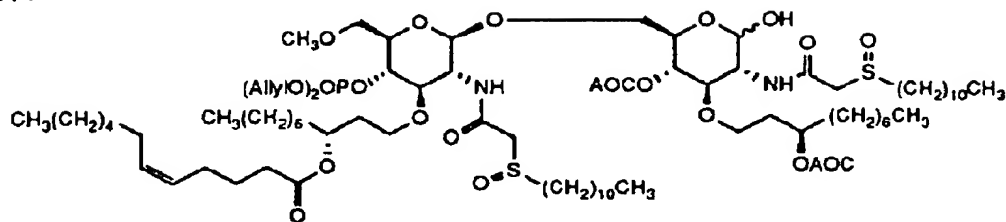
【 化 2 3 0 】



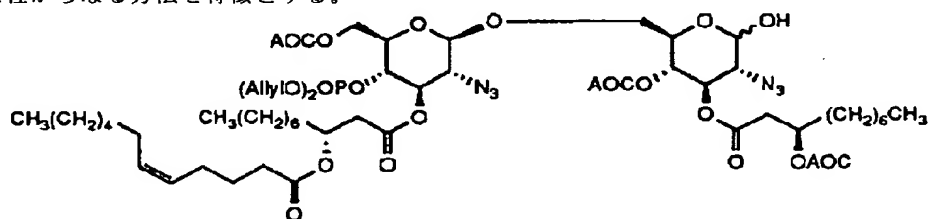
【 0 2 3 4 】で示されるヘキソースである。第22態様では、本発明はβ-スルホキシ基を含むアミド側鎖を有する糖のC<sub>4</sub>炭素をホスホリル化（リン酸化）する方法において、アミド糖を最初にリチウム塩基と、冷所において嫌気性条件下で、反応させ、次にジアルキルクロロホスフェートと反応させることからなる方法の特徴とする。

50 【 0 2 3 5 】好ましい実施態様では、リチウム塩基はリ

チウムビス(トリメチルシリル)アミドであり; ジアルキルクロホスフェートがジアリルクロホスフェートであり; 糖が式:



【0237】で示される糖である。第23実施態様では、本発明はC<sub>1</sub>ジアルキルホスホネート糖の製造方法において、(a) 糖を最初に嫌気性条件下においてトリクロロアセトニトリル及び炭酸塩と反応させる工程、(b) 次に嫌気性条件下でルイス酸及びトリアルキルホスフィットによって処理する工程からなる方法の特徴とする。



【0240】で示される糖である。第24態様では、本発明は遊離ヒドロキシル(free hydroxyl)を有するアジド糖にアルキル側鎖を結合させる方法において、アジド糖を嫌気性条件下でアルカリ金属塩及びスルホニルモノー活性化アルキルジオールと反応させることからなる方法の特徴とする。

【0241】好ましい実施態様では、アルキル金属塩が水素化ナトリウムであり、スルホニルモノー活性化アルキルジオールがモノシルアルキルジオールである。

【0242】第25態様では、本発明はリポドA受容体アンタゴニスト(lipid A receptor antagonist)が有効であるヒトを含む哺乳動物における疾患の治療方法において、哺乳動物に本発明の治療用組成物をリポドA受容体へのLPSの結合を減ずるために有効な用量で投与することからなる方法の特徴とする。

【0243】第26態様では、本発明はヒトを含む哺乳動物における敗血症性ショックの治療方法において、哺乳動物に本発明の治療用組成物をLPSを介した標的細胞活性化(LPS-mediated target cell activation)に拮抗するために有効な用量で投与することからなる方法の特徴とする。

【0244】第27態様では、本発明はヒトを含む哺乳動物におけるウイルス感染症のLPSを介した活性化(LPS-mediated activation)の治療方法において、哺乳動物に本発明の治療用組成物をLPSを介した標的細胞活性化に拮抗するために有効な用量で投与することからなる方法の特徴とする。

【0245】好ましい実施態様では、ウイルスは複製制御塩基配列におけるNF-κB結合部位であり; ウィルス

【0236】

【化231】

【0238】好ましい実施態様では、炭酸塩は炭酸セシウムであり; トリスアルキルホスフィットはトリアルキルホスフィットであり; 糖は式;

【0239】

【化232】

はヒト免疫不全ウィルス、例えば HIV-1 又は HIV-2 であり; ウィルスはヘルペスウィルス、例えば単純ヘルペスウィルスであり; ウィルスはインフルエンザウィルスである。

【0246】本発明において用いられる「保護される」基(protected group)は、化学反応を受けることから保護される基(例えば、本発明の中間化合物に結合したヒドロキシル基)を意味する; 阻止される特定の反応と、保護基が除去される条件とは、各中間化合物に特有であり、ここに述べる合成方法によって当業者に明らかにされる。好ましい保護基の例としては、メチル、ベンジル、置換ベンジル、シリル、アルキルシリル、メトキシメチル、アルキルアシル、アルキオキシカルボニル、及び芳香族アシル基があるが、これらに限定されるわけではない。

【0247】「活性化(activated)」とは、「置換可能な脱離基(displaceable leaving group)」に隣接する炭素中心を有することを意味する。適当な脱離基(leaving group)の選択はここに述べる合成方法によって当業者に明らかにされる。好ましい脱離基としては、アシルオキシ、イミノエーテルオキシ、イミノカーボネートオキシ、フェノキシ、スルホニルオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アリールオキシ、二級アルキル(secondary alkyl)及びハロゲン原子があるが、これらに限定されることはない。「モノ活性化(mono activated)」とは、1個のみの活性化基が結合した化合物(例えば、本発明の中間化合物)を意味する。

【0248】なお、本発明化合物であるリポドA類縁体は、化学構造上、最終化合物、中間体を含めて、S配

位、R配位である立体異性体などのほか、他の異性体が存在する可能性がある。その各々あるいはそれらの混合物のいずれも本発明に包含される。

【0249】本明細書において、上記の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $X$ 、 $Y$ などの定義における置換される基は原則として最も左の炭素原子などの原子から結合手がでるものとする。

【0250】ここに述べるリピドA類縁体は、特定の理論に縛られるわけではなく、LPSによって仲介される疾患の治療又は予防に特に効果的な治療法を提供する。これらの類縁体はメディエーター分子上のLPS 標的部位への接近を阻止し、従って、細菌LPS と直接競合する。この阻止はメディエーターカスケードの非常に早期に生ず


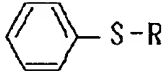
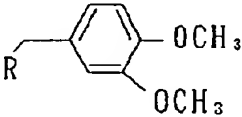
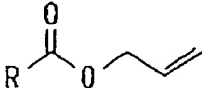
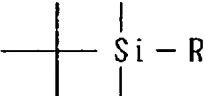
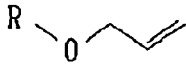
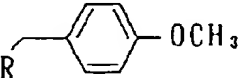
るので、この治療法は非常に効果的であり、副作用を殆ど又は全く伴わない。さらに、本発明のリピドA類縁体は化学的に合成されるので、比較的安価に製造され、特に高い純度であり、明確な化学的組成を有し、免疫反応性は低い。本発明の他の特徴及び利点は、好ましい実施態様の説明と請求の範囲とから明らかになるであろう。

#### 【0251】好ましい実施態様の説明

次に、本発明に特に有用である合成化合物の例を述べる。これらの例は本発明を説明するための意図であり、本発明を限定するためではないことはいうまでもない。尚、表1に本明細書で用いられる略号をまとめて示す。

#### 【0252】

【表1】

Ac	アセテート 
Sph	チオフェニル 
DMB	3,4 - ジメトキシベンジル 
AOC	アリルオキシカーボネート 
TBS	t - ブチルジメチルシリル 
AllylO	アリロキシ 
NPM	p - メトキシベンジル 

195

## 【0253】実施例1

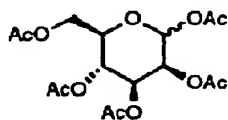
この実施例はここに述べるリビドA類縁体の合成と、本発明で同様に特許請求される、新規な生成物中間体の合成とを説明する。本発明に定義されている化合物は、前記した実施態様8〜24、及びパートA、パートBに示す方法に準じて製造することが可能である。

## 【0254】パートA

## 単糖と二糖の製造

【0255】

【化233】

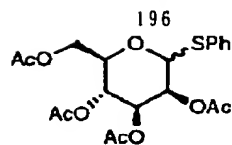


2

【0256】無水ピリジン (3.5kg、126mol、アルドリッヒケミカル社、ウィスコンシン州ミルウォーキー) 中に溶解した D-マンノース (すなわち、化合物1; 1.5kg、8.33mol; ランカスターケミカル社、ニューハンプシャー州ウィンドハム) の0℃溶液に、無水酢酸 (アルドリッヒケミカル社) 5.6kg (54.9mol) を4時間にわたって、20〜40℃の反応温度を維持するような速度で加えた。次に、得られた溶液を室温において一晩攪拌し; 4-ジメチルアミノピリジン (アルドリッヒケミカル社) 5.0g (40.9mmol) を加え; 得られた混合物をさらに48時間攪拌した。次に、反応混合物を激しく攪拌しながら氷-水14.0リットル中に注入し、ジクロロメタン (ジェイ. ティ. ベーカー社、ニュージャージー州フィリップスブルグ) 12.0リットルによって抽出した。有機層を最初に1N塩酸 (10.0リットル; フィッシャーサイエンティフィック社、ペンシルバニア州ピッツバーク) によって洗浄し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20.0リットル; フィッシャーサイエンティフィック社) によって抽出し、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 5.0リットルによって抽出し、硫酸ナトリウム (フィッシャーサイエンティフィック社) 3kg上で乾燥した。この溶液を次に、濾過し (ガラス濾過器を通して)、減圧下、40℃において濃縮して、化合物2 (Rf: 0.39 (硫酸エチル (ジェイ. ティ. ベーカー社): ヘキサン (ジェイ. ティ. ベーカー社)、1:1 (v/v)) 3.5kgを褐色油状物として得、これを精製せずに、次の工程に用いた。

【0-2-5-7】

【化234】

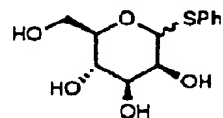


3

【0258】化合物2 (3.0kg、7.3mol) とクロロホルム (ジェイ. ティ. ベーカー社) 8.0リットル中に溶解したチオフェノール (アルドリッヒケミカル社) (1.5リットル、11.0mol) を混合し、三フッ化ホウ素エーテレート (1.6リットル、12.9mol、アルドリッヒケミカル社) を、反応温度が40℃未満に維持されるような速度で加えた。出発物質が完全に消耗された時に (ヘキサン: 酢酸エチル、1:1 (v/v) を用いて、薄層クロマトグラフィーにより測定)、混合物を室温まで冷却し、迅速に機械的に攪拌しながら、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液15.0リットル中に徐々に注入した。得られた混合物をジクロロメタン18.0リットルで抽出し、有機層を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液15.0リットルによって洗浄し、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0リットルによって洗浄し、得られた溶液を硫酸ナトリウム3kg上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過した。濾液を40℃において減圧濃縮して、化合物3 (Rf: 0.63、酢酸エチル: ヘキサン、1:1 (v/v)) 4.99kgを暗褐色油状物として得、これをさらに精製せずに次の工程に用いた。

【0259】

【化235】



4

【0260】メチルアルコール (13.0リットル; アルドリッヒケミカル社) 中に溶解した化合物3 (6.28kg 4.3mol) の機械的攪拌溶液に、25% (w/v) ナトリウムメトキシド/メチルアルコール溶液750.0ml (3.28mol) を徐々に加え、反応温度を40℃未満に維持した。反応の終了まで、すなわち0.05のRfを有する物質のみが検出されるまで (酢酸エチルを用いる薄層クロマトグラフィー分析による)、得られた混合物を40℃において攪拌した。次に、混合物を室温まで冷却し、ダウエックス酸性50×8-200イオン交換樹脂 (アルドリッヒケミカル社) の添加によって中和した。中和した反応混合物をガラス濾過器に通して濾過し、次に40℃において減圧下において濃縮し、褐色油状物を得た。この油状物を5:1 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンの2×10.0リットルアリコートに攪拌しながら加えることによって部分的に精製し; 上澄み液を各洗浄後に捨てた。生成物の化合物

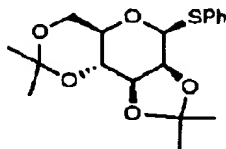


197

4 [Rf: 0.05 (酢酸エチル)] が真空乾燥(under vacuum)後に褐色油状物として得られた。

【0261】

【化236】

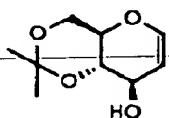


5

【0262】化合物4 (3.0kg)を室温において無水 N,N-ジメチルホルムアミド (6.0 リットル; アルドリッチ ケミカル社) に溶解した。この溶液に、最初に (±)-10ショウノウスルホン酸(camphorsulfonic acid) (アルドリッチ ケミカル社) 1.0kg (4.3mol) を加え、次に2,2-ジメトキシプロパン (アルドリッチ ケミカル社) 8.0リットルを徐々に、48時間かけて加えた。薄層クロマトグラフィー分析 [酢酸エチル: ヘキサン、1: 4 (v/v)] によって反応の終了を確認した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0リットル中に注入し、ジクロロメタン12.0リットルによって抽出した。有機層を最初に水5.0 リットルによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0リットルによって洗浄し、硫酸ナトリウム 3.0kg上で乾燥した。乾燥した溶液をガラス濾過器を通して濾過し、40℃において減圧濃縮して、化合物5を黒色油状物として得た。粗油状物を沸騰酢酸エチル10.0リットル中に溶解し、室温にまで冷却し、一晚結晶化させた。結晶質物体を5℃に冷却し、濾過し、0℃のヘキサン 5.0リットルで洗浄して、部分精製化合物5 2.0kgを淡褐色針状結晶として得た。残りの濾液を40℃において減圧濃縮し、得られた油状物をジクロロメタン 2.0リットルに溶解し、溶液をシリカゲル (2.0kg; ジェイ、ティ、ペーカー社) のショートパッド(short pad) に塗布(applied) し、1: 4 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出した。濾液を濃縮し、酢酸エチルから結晶化して、さらに結晶生成物 1.5kg を得た。一緒にした結晶を酢酸エチルから再結晶して、化合物1から66%の総収率で全体で 2.8kgの化合物5 [Rf: 0.60 (酢酸エチル: ヘキサン、1: 4 (v/v))] を得た。

【0263】

【化237】



6

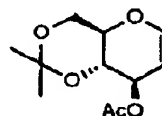
【0264】化合物5 (1.98kg, 6.0mol) を無水テトラヒドロフラン (6.0 リットル; アルドリッチ ケミカル

198

社) 中に溶解し、ナフタレン (アルドリッチ ケミカル社) 40.0g (0.31mol) を室温において窒素雰囲気下に加えた。この溶液に、次に20cm長さのピースに切断した、リチウムワイヤー(lithium wire) (3.2mm 直径、0.01% ナトリウム; アルドリッチ ケミカル社) 20.0g (2.9mol) を加え、得られた混合物に対して迅速な機械的攪拌を行った。反応の終了時 [薄層クロマトグラフィー分析 (酢酸エチル: ヘキサン、1: 1 (v/v)) による監視によって行った] に、過剰なリチウムワイヤーを除去し、反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (フィッシャーサイエンティフィック社) 10.0リットル中に注入した。次に、混合物をジクロロメタン10.0リットルによって抽出し; 有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 7.0リットルによって洗浄し、硫酸ナトリウム 2.0kg上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、室温において減圧濃縮し、粗化合物6 [Rf: 0.50 (酢酸エチル: ヘキサン、1: 1 (v/v))] 1.4kgを得た。

【0265】

【化238】

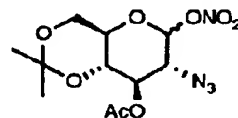


7

【0266】化合物6 (3.0kg) を無水酢酸 0.5リットルと無水ピリジン45リットルとの機械的攪拌混合物に徐々に加えた。この添加は、反応温度を25℃以下に維持するために、氷-水浴中で実施した。48時間後に、反応混合物を室温において乾固するまで減圧濃縮して、シロップ状の結晶質物体を併せて、これをガラス濾過器で濾過し、ヘキサン (0℃) 1.0リットルで洗浄して、化合物7 2.25kg を白色針状結晶 [Rf: 0.55 (酢酸エチル: ヘキサン、1: 4 (v/v))] として得た。

【0267】

【化239】



8

【0268】化合物7 (50.6g, 0.22mol) を無水アセトニトリル (アルドリッチ ケミカル社) 1.3リットル中に溶解し、微粉状硝酸セリウムアンモニウム (550.0g, 1.0mol, アルドリッチ ケミカル社) とアジ化ナトリウム(sodium azide) (40.0g, 0.62mol, アルドリッチ ケミカル社) との混合物を、固体添加ロートを用いて、-30℃において加えた。この添加の間、反応温度は-26℃に上昇した。-28℃において4時間攪拌した後

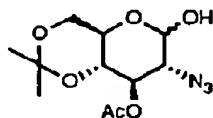
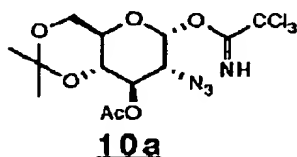
40

50

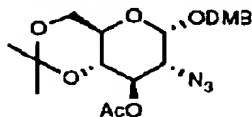
に、反応混合物を徐々に氷水4リットル中に注入した。このプロセス中にガスの発生が観察された。次に、この混合物を酢酸エチル4.0リットルで希釈し、2層を分離した。有機層を最初に1.0リットル量の水で洗浄し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2.0リットルで洗浄し、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液1.0リットルで洗浄し、得られた溶液を次に硫酸ナトリウム500.0g上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、室温において減圧下で濃縮乾固して、淡黄色油状物として粗生成物約70.0gを得た。この油状物を1:2(v/v)酢酸エチル:ヘキサン

【0269】

【化240】

**9****10a**

【0272】化合物9(1.50g、5.20mmol)を無水テトラヒドロフラン(20.0ml)とトリクロロアセトニトリル(14ml、0.14mol;アルドリッチケミカル社)中に溶解した。この溶液に、ヘキサン中リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(アルドリッチケミカル社)の1.0M溶液1.8ml(1.8mmol)を0℃において4時間にわたって加えた。反応を飽和塩化アンモニウム水溶液10.0mlによって停止させ、酢酸エチル200.0mlによって抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、室温において減圧濃縮した。粗生成物をシリカゲル(150.0

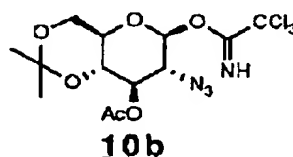
**11a**

【0274】化合物10a(130.0mg;0.30mmol)を3.4-ジメトキシベンジルアルコール(65.0ml、0.45mmol;アルドリッチケミカル社)及び無水ジクロロメタン(5.0ml)と混合した。この混合物に、微粉状AW-300モレキュラーシーブ(AW-300 molecular sieve)(アルドリッチ

【0270】化合物8(56.0g、0.168mol)をジオキサン(1.47リットル;アルドリッチケミカル社)と水(600.0ml)との混合物中に溶解し、亜硝酸ナトリウム(アルドリッチケミカル社)64.5g(0.93mol)を加えた。反応混合物を1時間還流させ、室温に冷却し、酢酸エチル(2.0リットル)で希釈した。2層を分離し、水層を酢酸エチル2.0リットルで抽出した。一緒にした有機層を最初に水1.0リットルで洗浄し、次に飽和炭酸水素ナトリウム溶液1.0リットルで洗浄し、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液1.0リットルで洗浄し、溶液を硫酸ナトリウム500.0g上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、室温において減圧濃縮して、黄色油状物を得た。油状物を1:1(v/v)酢酸エチル/ヘキサンの混合物と共にシリカゲル(1.0g)のショートパッドに通した。室温、減圧下での生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)からの溶剤の蒸発と室温、真空下での一晚乾燥により化合物9[Rf:0.14(酢酸エチル:ヘキサン、1:4(v/v))]55.0g(0.168mol)を無色泡状物として定量的に近い収率で得た。

20 【0271】

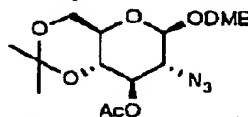
【化241】

**10b**

g)カラム上で精製し、1:3(v/v)酢酸エチル/ヘキサンによって溶出して、α-トリクロロイミデート(α-trichloroimide)、すなわち化合物10a[Rf:0.37(ヘキサン:酢酸エチル、3:1(v/v))]1.40g(3.2mmol)をシロップとして67%収率で、及びβ-トリクロロイミデート(β-trichloroimide)すなわち化合物10b[Rf:0.45(ヘキサン:酢酸エチル、3:1(v/v))]0.47g(1.09mmol)を針状結晶として、25%収率で得た。

【0273】

【化242】

**11b**

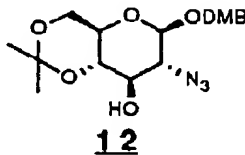
ケミカル社)200.0mgを加えた。混合物を室温において1時間攪拌し、-78℃に冷却し、三フッ化ホウ素エーテレート(0.02M)ジクロロメタン溶液1.0mlを6時間にわたって加えた。反応を飽和炭酸水素ナトリウム溶液1.0リットルによって停止させ、ジクロロメタン50.0ml

201

によって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥し、ガラス濾過器に通して濾過し、室温において減圧濃縮した。2 : 1 (v/v) ヘキサン/酢酸エチルを用いる溶出によるシリカゲルカラム上での精製は結晶質固体としての化合物11b [Rf: 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル, 3 : 1 (v/v))] と化合物11a [Rf: 0.31 (ヘキサン: 酢酸エチル, 3 : 1 (v/v))] との6 : 1混合物を得た。この固体を上記と同様に2 : 1 (v/v) ヘキサン/酢酸エチルから再結晶した。室温における減圧下での生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)からの溶剤の蒸発と室温における真空下での一晚乾燥とは純粋な化合物11b 91.9mg (0.21mmol) を70%収率で得た。

【0275】

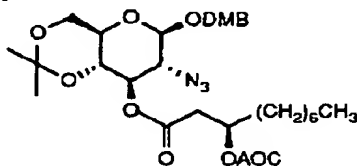
【化243】



【0276】メチルアルコール(200.0ml)中の化合物11b (18.48g, 0.04mol)の溶液に、25% (w/v) ナトリウムメトキシド/メチルアルコール溶液 2.0mlを加え; 得られた混合物を室温において4時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液10.0mlによって中和し、酢酸エチル500.0mlによって抽出した。有機層を最初に水100.0mlによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥した。綿プラグ(cotton plug)による濾過と、室温における減圧下での溶剤蒸発とによって、粗生成物を得、これをシリカゲル(2.0kg)カラムに塗布し、2 : 1 (v/v) ヘキサン/酢酸エチルによって溶出して、化合物12 [Rf: 0.19 (ヘキサン: 酢酸エチル, 2 : 1 (v/v))] 15.1g (0.038mol) を90%収率で得た。

【0277】

【化244】

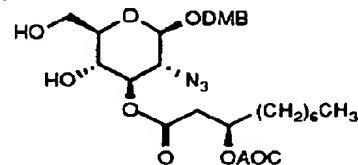


【0278】化合物12 (15.1g, 0.038mol) を無水ジクロロメタン(200.0ml)中に溶解した。この溶液に化合物A6 (下記参照) 12.4g (0.038mol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(アルドリッチ ケミカル社) 9.5g (0.046mol) 及び4-ジメチルアミノピリジン50.0mg (0.41mmol) を0℃において電磁気攪拌(magnetic stirring)しながら、連続的に加えた。30分後に、混合物をヘキサン100.0mlによって希釈し、セライト(celite)

202

545 (アルドリッチ ケミカル社) 100.0gを通して濾過した。濾液を室温において減圧蒸発させ、残渣をシリカゲル(2.0kg)カラム上で1 : 4 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出することによって精製した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)からの室温における減圧下での溶剤蒸発によって、化合物13 [Rf: 0.41 (酢酸エチル: ヘキサン, 1 : 2 (v/v))] 22.1g (0.034mol) を89%収率で得た。【0279】

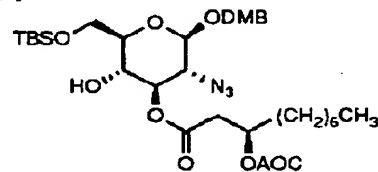
10 【化245】



【0280】化合物13 (22.0g, 0.034mol) を氷酢酸(90.0ml; フィッシャー サイエンティフィック社)と水(10.0ml)中に溶解し、室温において36時間、電磁気攪拌した。混合物を次に室温、減圧下において蒸発させ、トルエン(ジェイ. ティ. ベーカー社) 50.0mlずつと共に3回共沸蒸留した(azeotroped)。残渣をシリカゲル(2.0kg)カラム上で1 : 99 (v/v) から5 : 95 (v/v) までの線状グラジエント (gradient) のメチルアルコール/クロロホルムによる溶出によって精製し、化合物14 [Rf: 0.15 (クロロホルム: メチルアルコール, 98 : 2 (v/v))] 22.7g (0.037mol) を定量的収率で得た。化合物14をさらに精製せずに次の工程に用いた。

30 【0281】

【化246】



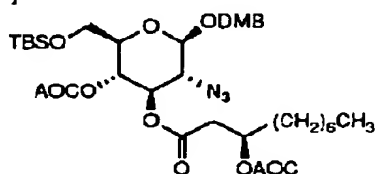
【0282】化合物14 (20.6g, 0.034mol) を窒素雰囲気下0℃においてN,N-ジメチルホルムアミド(33.9ml)に溶解した。この溶液に、イミダゾール(アルドリッチケミカル社) 11.5g (0.17mol)を加え、次にt-ブチルジメチルシリルクロリド [リトコ コーポレーション、米国、ノースカロライナ州ガストニア] 5.5g (0.037mol)を加えた。得られた混合物を1時間攪拌し、酢酸エチル500.0mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液500.0ml中に注入した。有機層を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0mlによって洗浄し、次に水200mlによって、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム200.0g上

203

で乾燥し、綿プラグを通して濾過し、室温において減圧蒸発させた。次に、残渣をシリカゲル (2.0kg) カラムクロマトグラフィーによって精製し、1 : 4 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) からの溶剤の蒸発によって化合物 15 [Rf : 0.76 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 1 (v/v))] 24.2 g (0.033mol) を 98% 収率で得た。

【 0 2 8 3 】

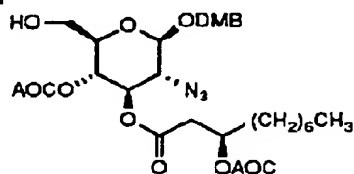
【 化 2 4 7 】

16

【 0 2 8 4 】 化合物 15 (24.1 g、0.033mol) を無水トルエン (300.0ml) 及び無水ピリジン (30.0ml) 中に、窒素雰囲気下、0℃において溶解した。この溶液にトルエン中ホスゲンの 1.93M 溶液 (フルカ ケミカル社、ニューヨーク州ロンコンコーマ) 24.1ml (0.046mol) を徐々に (すなわち、10分間かけて) 加えた。30分後に、アリールアルコール (フルカ ケミカル社、ニューヨーク州ロンコンコーマ) 24.0ml (0.353mol) を 5 分間かけて加えた、得られた反応混合物をさらに 10 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100.0ml の添加によって反応を停止させ、酢酸エチル 1.0リットルで希釈した。有機層を最初に水 500.0ml によって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 500.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 500.0 g 上で乾燥し、綿プラグを通して濾過し、減圧下室温において精製した。残渣をシリカゲル (2.0kg) カラムクロマトグラフィーによって精製し、1 : 4 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出し、化合物 16 [Rf : 0.60 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 2 (v/v))] 25.3 g (0.031mol) を 94% 収率で得た。

【 0 2 8 5 】

【 化 2 4 8 】

17

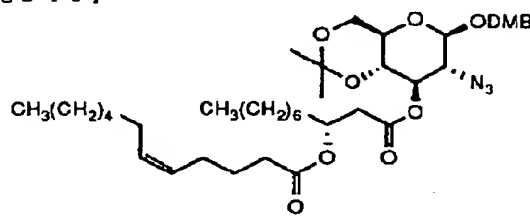
【 0 2 8 6 】 250.0ml - ポリプロピレン管内で、化合物 16 25.3 g (0.031mol) をアセトニトリル (アルドリッヒ ケミカル社) 100ml 中に溶解した。この溶液に、室温において電磁気攪拌しながら、アセトニトリル中フッ化水素酸 (アルドリッヒ ケミカル社) 4M 溶液 100ml

204

を加えた。30分後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100.0ml によって反応を停止させ、クロロホルム 500.0ml によって抽出した。有機相を水 100.0ml によって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 100.0ml によって洗浄した後、硫酸ナトリウム 100.0 g 上で乾燥し、綿プラグを通して濾過し、溶剤を減圧下、室温において蒸発させた。得られた残渣をシリカゲル (2.0kg) カラムクロマトグラフィーによって精製し、2 : 3 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出して、化合物 17 [Rf : 0.53 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 1 (v/v))] 19.9 g (0.029mol) を 91% 収率で得た。

【 0 2 8 7 】

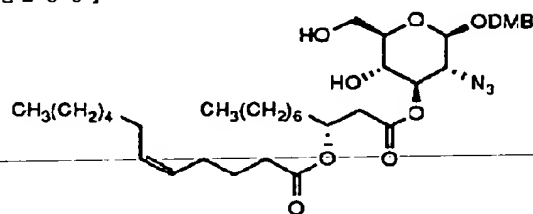
【 化 2 4 9 】

18

【 0 2 8 8 】 化合物 12 (20.0 g、50.1mmol) を無水ジクロロメタン (500.0ml) 中に 0℃において溶解し、化合物 B6 (下記参照) 19.4 g (52.7mmol)、1,3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド 20.8 g (100.9mmol) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン 120.0mg (0.98mmol) を加えた。室温において 20 分間攪拌した後に、反応混合物をヘキサン 500ml によって希釈し、セライト 545 100.0 g を通して濾過し、固体をヘキサン 100.0ml によって洗浄した。一緒にした濾液を次に室温において減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル (2.0kg) カラムクロマトグラフィーによって精製し、1 : 3 (v/v) 酢酸エチル/ヘキサンによって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) からの室温、減圧下における溶剤の蒸発によって、化合物 18 [Rf : 0.54 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 4 (v/v))] 35.0 g (47.0mmol) を 93% 収率で得た。

【 0 2 8 9 】

【 化 2 5 0 】

19

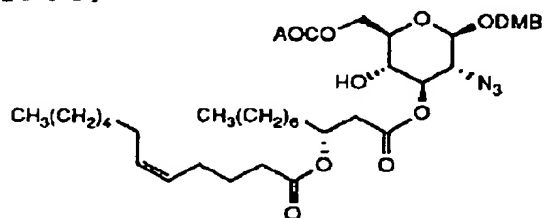
【 0 2 9 0 】 氷酢酸 240.0ml と水 60.0ml との混合物中の化合物 18 35.0 g (47.0mmol) の溶液を室温において 14 時間、電磁気攪拌した。次に、反応混合物を室温におい

205

て減圧濃縮し、粗生成物をトルエン 3 × 50.0ml 量と共に共沸蒸留した。生成物をシリカゲル (3.0kg) カラムクロマトグラフィーによって精製し、最初に 1 : 1 (v/v) ヘキサン/ジエチルエーテル (マリネクロツ ケミカル社、ミズリー州セントルイス) によって、次に酢酸エチルによって溶出して、化合物 19 [Rf : 0.62 (ジクロロメタン : メチルアルコール、95 : 5 (v/v))] 29.3 g (41.6mmol) を 89% 収率で得た。

【 0 2 9 1 】

【 化 2 5 1 】

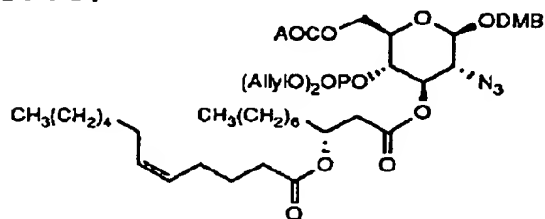


20

【 0 2 9 2 】 化合物 19 (4.9 g, 6.94mmol) を、窒素雰囲気下 0℃ で無水トルエン (50.0ml) と無水ピリジン (12.0ml) に溶解した。この溶液にアリルクロロホルメート (allylchloroformate) (アルドリッヒ ケミカル社) 1.31ml (12.3mmol) を加えた。7 時間 30 分後に、その混合液を、酢酸エチル 100.0ml で希釈し、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100.0ml で、次に水 100.0ml で、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 100.0ml で洗浄した。その混合物を次いで硫酸ナトリウム 50.0 g 上で乾燥し、減圧下室温で溶剤を蒸発させた。残渣をジクロロメタン 10.0ml 中に溶解し、シリカゲル (500.0 g) カラム上に負荷し、1 : 2 (v/v) 酢酸エチル : ヘキサンによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層カラムクロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させて、化合物 20 [Rf : 0.70 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 1 (v/v))] 4.2 g (5.32mmol) を 77% 収率で得た。

【 0 2 9 3 】

【 化 2 5 2 】



21

【 0 2 9 4 】 無水テトラヒドロフラン 200.0ml 中化合物 20 18.26 g (0.02mol) の電磁気攪拌溶液に、窒素雰囲気下室温においてビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン (プランアースとキングの方法、テトラヘドロン、レット、(Tetrahedron Lett.) 30, 42

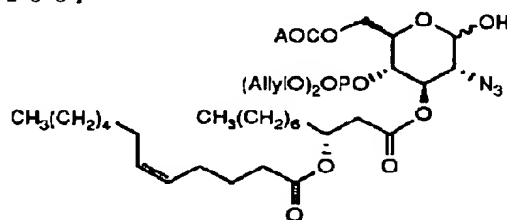
206

19, 1989 の方法により調製) 17.02ml (0.069mol) と、1 H - テトラゾール (アムレスコ ケミカル社、オハイオ州、ソロン) 14.58 g (0.208mol) とを加えた。1 時間後に、混合物を -78℃ に冷却し、無水ジクロロメタン 80.0ml 中 3 - クロロパーオキシ安息香酸 (アルドリッヒ

ケミカル社) 11.95 g の溶液を加えた。反応温度を 0℃ に調節し、この混合物を 20 分間攪拌した。この反応を 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 50.0ml で停止させ、室温で 10 分間攪拌した後に混合物を室温にまで温度上昇させた。混合物を次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200.0ml 中に注入し、ジクロロメタン 500.0ml で抽出した。有機層を最初に水 100.0ml によって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 100.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 200.0 g 上で乾燥し、減圧下室温において溶剤を蒸発させた。残渣をシリカゲル (2.0kg) カラム上で精製し、酢酸エチル : ヘキサン [1 : 2 (v/v)] で溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) からの減圧下室温における溶剤蒸発により、化合物 21 [Rf : 0.32 (酢酸エチル : ヘキサン、1 : 2 (v/v))] 17.64 g (0.0186mol) を 80.5% 収率で得た。

【 0 2 9 5 】

【 化 2 5 3 】



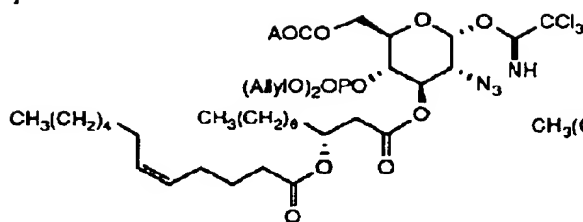
22

【 0 2 9 6 】 化合物 21 (35.0 g, 0.0369mol) を、tert - ブチルアルコール (アルドリッヒケミカル社) 40.0ml、pH 7.0 リン酸塩緩衝液濃縮物 (フィッシャー・サイエンティフィック社) 40.0ml 及びジクロロメタン 200.0ml に溶解した。この溶液に、窒素雰囲気下室温において 2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (アルドリッヒ・ケミカル社) 33 g (0.145mol) を加えた。混合物を暗所、室温において 14 時間攪拌した。反応を 10% チオ硫酸ナトリウム溶液 (フィッシャー・サイエンティフィック社) 200.0ml で停止させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100.0ml 中に注入し、クロロホルム 1.0 リットルで抽出した。有機層を最初に水 200.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 200.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム 500.0 g 上で乾燥し、減圧下室温において溶剤を蒸発させた。この混合物をシリカゲル (3.0kg) カラム上で精製し、98 : 2 (v/v) ジクロロメタン / メチルアルコールで溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析で確認) から溶剤を蒸発させて、27.5 g (0.0344mol) の化合物 22 [Rf : 0.57 (ジクロロメタン : メチルアルコール、95 : 5 (v/v

207

v) ) } を94%の収率で得た。

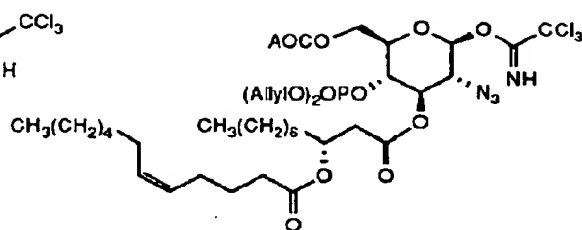
【 0 2 9 7 】

**23A**

【 0 2 9 8 】 トリクロロアセトニトリル 1.32 リットル中化合物 22 52.8 g (0.066 mol) の機械的攪拌溶液に、窒素雰囲気下室温において炭酸セシウム (アルドリッチケミカル社) 53.0 g (0.163 mol) を加えた。8 時間後に、この混合物を、100.0 g のセライト 545 を通して濾過し、ジクロロメタン 500.0 ml で洗浄し、減圧下室温において溶剤を蒸発させた。残渣を、シリカゲル (3.0 kg) カラム上で精製し、95 : 5 (v/v) ジクロロメタン : ジエチルエーテルによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させて、30.0 g (0.03 mol) の化合物 23A

208

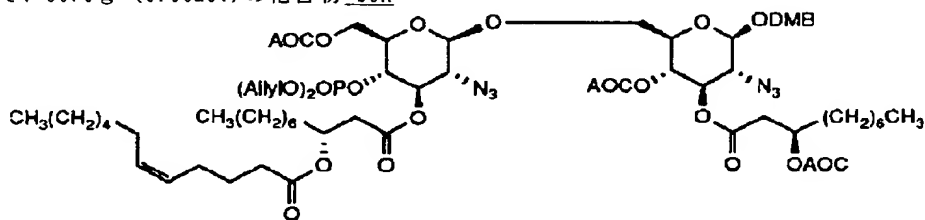
【 化 2 5 4 】

**23B**

( $\alpha$ -異性体 (isomer)) {Rf : 0.79 [ジクロロメタン : ジエチルエーテル、9 : 1 (v/v)] } と、10.0 g (0.01 mol) の化合物 23B ( $\beta$ -異性体) {Rf : 0.76 [ジクロロメタン : ジエチルエーテル、9 : 1 (v/v)] } を得た。化合物 23B に対して、再び上述の反応とその後の精製とを実施し、化合物 23A の第 2 収量を得た。この 2 種の収量を一緒にして、合計 32.2 g (0.034 mol) の純化合物 23A を、52% の収率で得た。

【 0 2 9 9 】

【 化 2 5 5 】

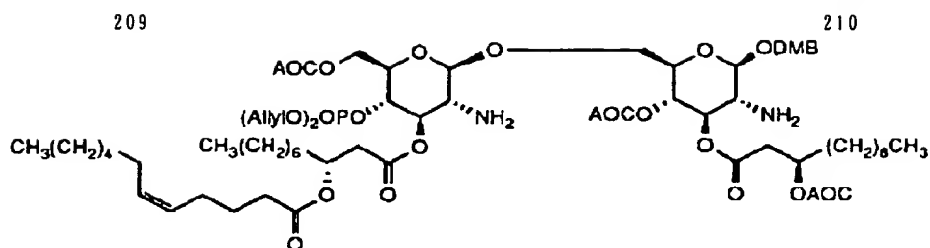
**24**

【 0 3 0 0 】 化合物 23A 6.0 g (6.3 mmol) と化合物 17 4.5 g (6.5 mmol) との混合物を、真空下で 14 時間乾燥し、無水ジクロロメタン 100.0 ml に溶解した。この溶液に、粉末 AW-300 モレキュラーシーブ (真空下でフレイム乾燥 (flame-dried) したもの) 10.0 g を加え、得られた混合物を、アルゴン下室温において 1 時間電磁気攪拌した。混合物を、-23℃ に冷却し、0.2 M 三フッ化ホウ素エーテレート : ジクロロメタン溶液 9.45 ml (1.89 mmol) [無水ジクロロメタン 10.0 ml 中三フッ化ホウ素エーテレート 0.25 ml (2.03 mmol) を溶解し、室温で粉末 AW-300 モレキュラーシーブ 200.0 mg と共に 1 時間攪拌して調製] を、シリンジポンプを使用して 6 時間にわたり添加した。この反応を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30.0 ml で停止させ、ジクロロメタン 500.0 ml で希釈し、セラ

イト 545、50.0 g を通して濾過した。濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200.0 ml で、次に水 200.0 ml で、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 200.0 ml で洗浄し、次いで硫酸ナトリウム 300.0 g 上で乾燥し、綿プラグを通して濾過し、減圧下室温で溶剤を蒸発させた。得られた残渣を、1 : 3 (v/v) 酢酸エチル / ヘキサンによる溶出によって、シリカゲル (1.0 kg) 上で精製した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析により確認) から溶剤を蒸発させて、5.42 g (3.67 mmol) の化合物 24 {Rf : 0.34 [酢酸エチル : ヘキサン、1 : 2 (v/v)] } を収率 59% で得た。

【 0 3 0 1 】

【 化 2 5 6 】

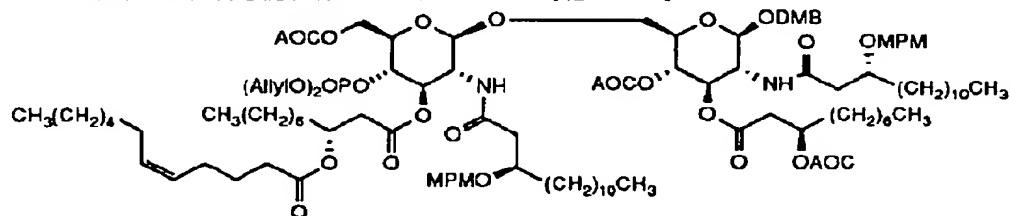
**2.5**

【0302】化合物24 (2.11 g、1.43 mmol) を無水ジクロロメタン (22.0 ml) に溶解し、トリスーベンゼンチオール酸 (II) トリエチルアミン錯体 (lin(II) tris-benzenethiolate triethylamine complex) (バルタ (Barla) 等、テトラヘドロン レター (Tetrahedron Lett.), 47, 5941, 1987の方法により調製) 1.9 gを加えた。得られた混合物を光遮断下の窒素雰囲気下室温において8時間攪拌した。薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕により、全出発物質が消耗されたことを確認した。反応混合物を、シリカ

ゲル (200.0 g) カラム上に直接負荷し、最初に4：1 (v/v) ヘキサン：酢酸エチルによって溶出して、試薬副生成物を除去し、次に酢酸エチル200.0 mlによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析により確認) から溶剤を蒸発させて、0.91 g (1.34 mmol) の化合物25 (Rf：0.34 [酢酸エチル：ヘキサン、1：1 (v/v)]) を収率93.5%で得た。

【0303】

【化257】

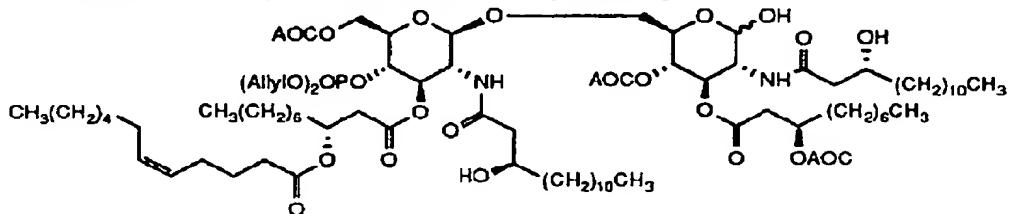
**2.6**

【0304】化合物25 (1.91 g、1.34 mmol) を無水ジクロロメタン10.0 mlに溶解した。この混合物に、化合物C6 (下記を参照) 1.7 g (4.65 mmol) と1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド1.98 g (9.60 mmol) を、室温において加えた。14時間後に、薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕により、反応が終了したことを確認した。この反応混合物を酢酸エチル50.0 mlで希釈し、10.0 gのセライト545を通して濾過し、固体を酢酸エチル20.0 mlによって洗浄し、濾液を減圧下室温において蒸発させ、シロップ状の残渣を得

た。シロップを、ジクロロメタン5.0 mlに溶解し、シリカゲル (100.0 g) カラム上に負荷し、最初に1：2 (v/v) 酢酸エチル／ヘキサンによって、次に1：1 (v/v) 酢酸エチル／ヘキサンによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させて、2.0 g (0.95 mmol) の化合物26 (Rf：0.5 [酢酸エチル：ヘキサン、1：1 (v/v)]) を収率71%で得た。

【0305】

【化258】

**2.7**

【0306】化合物26 (817.0 mg、0.386 mmol) を、ジクロロメタン13.5 ml、t-ブチルアルコール 1.4 ml及びpH 7.0 のリン酸塩緩衝液濃縮物 1.4 mlと混合した。この混合物に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ439.0 mg (1.9 mmol)を加えた。得られた混合物を、薄層クロマトグラフィー分析〔ジクロロメタン：メ

チルアルコール、95：5 (v/v) が出発物質の完全な消耗を実証するまで (約 4.5時間)、暗所において窒素雰囲気下で電磁気攪拌した。次に、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液10.0 mlによって反応を停止させ、ジクロロメタン100.0 mlで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0 ml中に注入した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリ

211

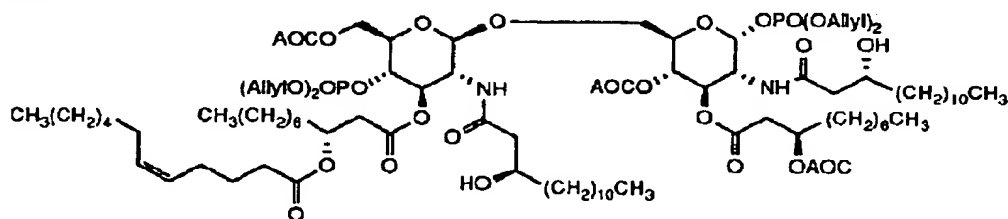
ウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、綿プラグを通して濾過した。粗反応混合物を、シリカゲル (100.0 g) カラムに直接負荷し、95 : 5 (v/v) ジクロロメタン/メチルアルコールによって溶出して、606.0mg (0.35mmol) の化合物27 (Rf : 0.42 [ジクロロメタン : メチルアルコール、95 : 5 (v/v)]) を、収率91%で得た。

212

【0307】リピドA類縁体B274-32を得るために、化合物27を、化合物31の製造に関して一般的に以下に述べるように脱保護し、類縁体B214-32に関して以下に述べるように遊離酸生成物を L-リジンと反応させた。

【0308】

【化259】



## 28

【0309】無水テトラヒドロフラン (5.0ml) 中の化合物27 408.4mg (0.237mmol) の溶液に、ヘキサン中0.99 M n-ブチルリチウム (アルドリッチ・ケミカル社) 0.265ml (0.262mmol) を、窒素雰囲気下、-78℃で攪拌しながら徐々に添加した。5分後に、無水トルエン中の0.20

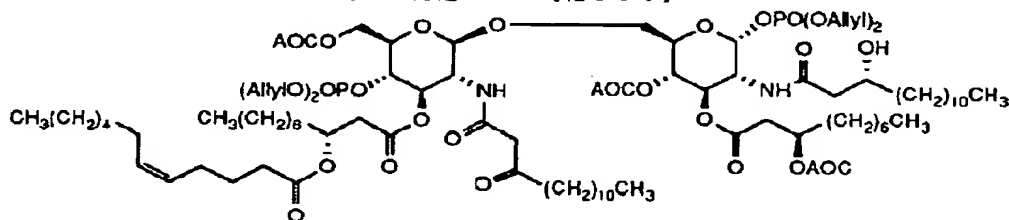
し、減圧下室温で溶剤を蒸発させた。得られた残渣を、1 : 1 (v/v) ジクロロメタン/酢酸エチルによる溶出によって、シリカゲル (100.0 g) カラム上で精製して、298.2 g (0.158mmol) の化合物28 (Rf : 0.38 [ジクロロメタン : メチルアルコール、95 : 5 (v/v)]) を、収率66.8%で得た。

5Mジアリル クロロホスフェート0.71ml (0.355mmol) [ハヤカワ (Hayakawa) 等、テトラヘドロン レター (Tetrahedron, Lett.), 28, 2259, 1987により調製] を加え、この混合物を10分間攪拌した。混合物を次に0℃まで温度上昇させ、15分間攪拌し、反応を氷酢酸0.1mlで停止させた。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20.0ml中に注入し、ジクロロメタン100mlで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液20.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、綿プラグを通して濾過

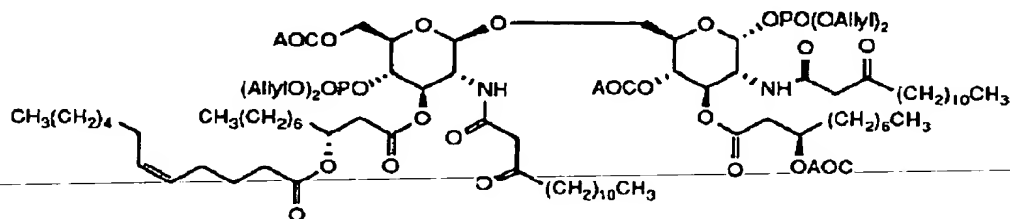
【0310】リピドA類縁体B231-31及びB231-32を得るために、化合物31の製造に関して以下に一般的に述べるように、化合物28を脱保護した。リピドA類縁体B231-32は、類縁体B214-32に関して以下に述べるように、遊離酸生成物と L-リジンをとを反応させて得た。B214-31に関して以下に述べるように、遊離酸生成物とトリス (Tris) とを反応させてリピドA類縁体B231-31を得た。

【0311】

【化260】



## 29



## 30 (方法 a)

【0312】1,1,1-トリス (アセトキシ) -1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール (benziodoxol) 3 (IH)-オン [デストマーチンの方法、ジェイ. オルグ.

ケム., 48 : 4156, 1983により調製] 389.0mg (0.92mmol) を無水ジクロロメタン 9.1mlに溶解し、フレイム乾燥した粉末4 Å モレキュラーシーブ600.0mg (アルドリッ



213

ヒ・ケミカル社)を加えた。次にこの反応混合物に、アルゴン下0℃において、ジクロロメタン2.9mlに溶解した化合物28 287.2mg (0.15mmol)の溶液を徐々に加えた。2時間後に、1,1,1-トリス(アセトキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンズヨードキソール-3 (1H)-オンの0.1Mジクロロメタン溶液5.0ml (0.50mmol)を徐々に添加し、この反応混合物をさらに2時間攪拌した。この反応混合物を次にジエチルエーテル10.0mlで希釈し、10%飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液との1:1 (v/v) 混合物20.0mlを加え

10

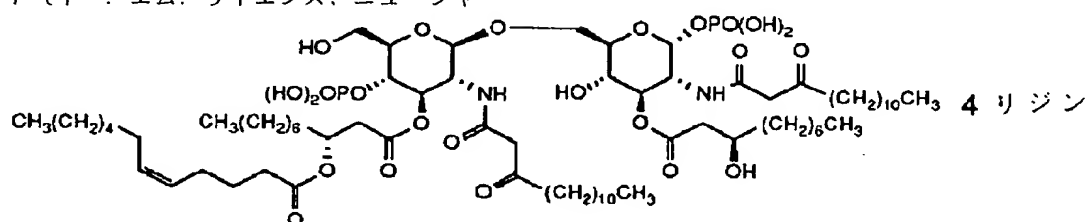
214

ジ州ギブスタウン)上で精製し、酢酸エチルによりシリカゲルから生成物帯を溶出し、110.0mg (0.058mmol)の化合物29 (Rf: 0.59 [ジクロロメタン:メチルアルコール:95:5 (v/v)])を、収率38.2%で、及び120.0mg (0.064mmol)の化合物30 (Rf: 0.53 [ジクロロメタン:メチルアルコール:95:5 (v/v)])を収率42%で得た。

【0313】リピドA類縁体B218-31及びB218-32を得るために、化合物31の製造に関して一般的に以下に述べるように、化合物29を脱保護した。リピドA類縁体B218-32は、類縁体B214-32に関して以下に述べるように、遊離酸生成物とL-リジンと反応させて得た。リピドA類縁体B218-31は、B214-31に関して以下に述べるように、遊離酸生成物をトリスと反応させて得た。

【0314】

【化261】



## 31

【0315】窒素雰囲気下暗所において、化合物30 (332.0mg、0.176mmol)を無水テトラヒドロフラン40.0ml:96%蟻酸(アルドリッチ・ケミカル社) [10:1 (v/v)]に溶解した。この溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)) (2.07g、1.76mmol) (アルドリッチ・ケミカル社)とトリフェニルホスフィン (1.45g、5.28mmol、アルドリッチ・ケミカル社)とを加えた。混合物を、室温において2時間攪拌し、減圧下室温において溶剤を蒸発させ、得られた残渣をトルエン5.0mlと共に3回共沸した。次に残渣を、メチルアルコール10.0mlに溶解し、この溶液に5分間にわたって硫化水素ガスを通してバブルさせた。次に溶剤を、減圧下室温において蒸発除去した。粗生成物を、メチルアルコール/クロロホルム/水の3:2:1 (v/v/v) 混合物中の0~0.1M酢酸アンモニウム(アルドリッチ・ケミカル社)塩グラジエントを用いて、DEAE-セルロース(100.0g; シグマ・ケミカル社、ミズリー州セントルイス)上で精製した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフ分析で確認)を一緒にして、等量のクロロホルムを添加した。有機層を分離し、減圧下室温において濃縮し、アンモニウム塩の形で生成物を得た。生成物を次に水100.0mlに溶解し、過剰な酢酸アンモニウムを凍結乾燥によって除去した。この得られた生成物がリピドA類縁体B214-33である。

30

40

【0316】凍結乾燥した生成物を、CM-セルロース(シグマ・ケミカル社、ミズリー州セントルイス)カラムに通し、3:2:1 (v/v/v)メチルアルコール/クロロホルム/水によって溶出し、遊離酸に転化した。この遊離酸生成物の溶液を、減圧下室温において蒸発乾固させて、正確な重量を得た。

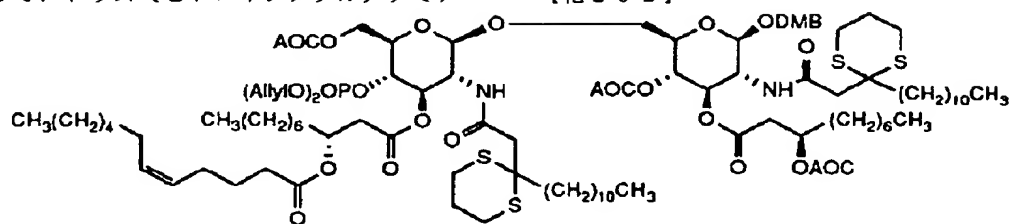
【0317】この生成物を次に、メチルアルコール5.0mlに溶解し、水5.0mlに溶解したL-リジン(シグマ・ケミカル社、“細胞培養等級”)73mg (0.49mmol)を加えた。得られた混合物を減圧下室温において蒸発乾固させ、得られた生成物を、ピロゲン(pyrogen)を含まない脱イオン水300.0mlに再溶解し、0.2μmの孔径のテフロンHPLCフィルター(ライニン・インストルメンツ、ミネソタ州ウオバーン)に通して濾過し、凍結乾燥して、256.7mg (0.124mmol)のテトラリジン塩(すなわち、化合物31; Rf: 0.64 [クロロホルム:メチルアルコール:氷酢酸:水、12.5:75:10:20 (v/v/v/v)])を、白色の吸湿性泡状物として収率71%で得た。この生成物、すなわち化合物31が、リピドA類縁体、類縁体B214-32である。

【0318】リピドA類縁体B214-31は、上記で得られた遊離酸生成物とトリス[ヒドロキシメチル]アミノメタン(シグマ・ケミカル社)を反応させて得た。得られた生成物を減圧下室温において蒸発乾固させ、得られた生成物をピロゲンを含まない脱イオン水に再溶解し、0.

50

215

2 μm 孔径のテフロンHPLCフィルター（ライニン イン ストルメンツ、ミネソタ州ウォボーン）に通して濾過 し、凍結乾燥して、トリス〔ヒドロキシメチル〕アミノ

32

【0320】化合物25 (3.90 g, 2.74mmol) を、室温において無水ジクロロメタン40.0mlに溶解した。この溶液に、室温において、化合物C8（下記を参照） 3.6 g (10.9mmol) 及び 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.50 g (21.9mmol) をを加えた。反応を14時間進行させ、この時に、反応が終了したことは薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕によって確認した。この反応混合液を次に、ヘキサン100.0ml で希釈し、20.0 g のセライト545 に通して濾過し、酢酸エチル100ml によって固体を洗浄し、減圧下室温に

メタン塩、すなわちB214-31を得た。

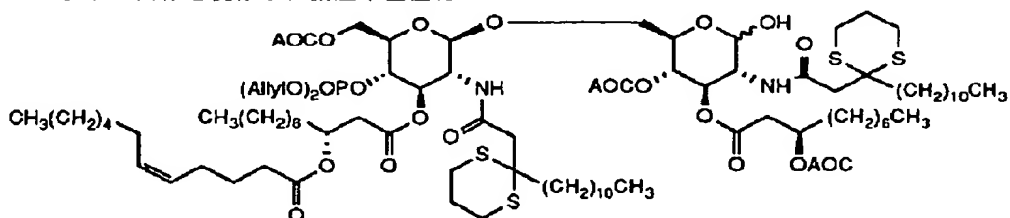
【0319】

【化262】

において濾液を蒸発させて、シロップ状の残渣を得た。このシロップをジクロロメタン5.0ml に溶解し、シリカゲル(400.0 g) カラムに負荷し、最初に1：4 (v/v) 酢酸エチル／ヘキサンによって、次に1：1 (v/v) 酢酸エチル／ヘキサンによって溶出して、3.36 g (1.64 mmol) の化合物32 {Rf：0.51〔酢酸エチル：ヘキサン、1：1 (v/v)〕} を、収率60%で得た。

【0321】

【化263】

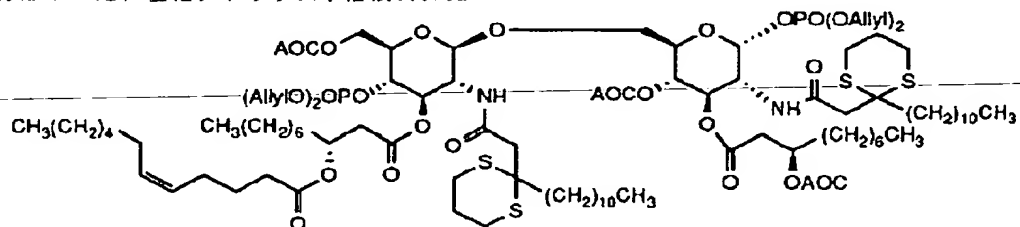
33

【0322】化合物32 (3.46 g, 1.69mmol) をジクロロメタン35.0mlとt-ブチルアルコール3.5ml とに溶解した。この溶液に、pH 7.0のリン酸塩緩衝液濃縮物3.5ml を加え、次いで2,3-ジシクロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ957.0mg (4.2mmol) を加えた。得られた不均質混合物を、窒素雰囲気下暗所で約12時間すなわち完了まで〔ジクロロメタン：メチルアルコール、19：1 (v/v) を用いる薄層クロマトグラフ分析で確認〕電磁気攪拌した。この反応を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液30.0mlで停止させ、ジクロロメタン200.0ml で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml 中に注入し、有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml

1 で洗浄し、硫酸ナトリウム100.0 g 上で乾燥し、綿プラグを通して濾過した。次に粗反応混合物を、シリカゲル(400.0 g) カラムに直接負荷し、ジクロロメタン：メチルアルコールの段階的グラジエント〔99：1-50：1-19：1-4：1 (v/v)〕で溶出した。減圧下室温で生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から溶剤を蒸発させて、2.8 g (1.47mmol) の化合物33 {Rf：0.32〔ジクロロメタン：メチルアルコール、19：1 (v/v)〕} を、収率87%で得た。

【0323】

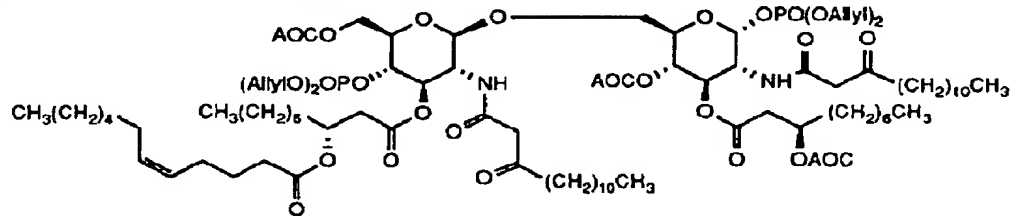
【化264】

34

【0324】無水テトラヒドロフラン (71ml) 中化合物 33 (716.4mg, 0.377mmol) の溶液に、ヘキサン中1.1M

n-ブチルリチウム (377.0  $\mu$ l, 0.415mmol) を、窒素雰囲気下、 $-78^{\circ}\text{C}$  でゆっくり攪拌しながら加えた。5分後に、無水トルエン中0.5Mジアリルクロロホスフェート (1.13ml; 0.566mmol) を加え、混合物を10分間攪拌した。混合物を次に0℃まで温度上昇させ、さらに10分間攪拌し、氷酢酸 (716.0 リットル) で反応を停止した (quenched)。反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml に注入し、次いでジクロロメタン500.0ml で抽出した。有機層を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml

で洗浄し、硫酸ナトリウム300.0 g 上で乾燥し、綿ブラ

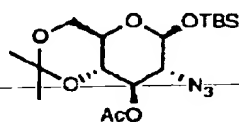


### 30 (方法 b)

【0326】化合物34 (810mg, 0.40mmol) をアセトニトリル (10.0ml) に溶解し、水1.0ml を加えた。得られた溶液に赤色酸化水銀 (II) (693.0mg, 3.20mmol, アルドリッチ・ケミカル社) を、次いで塩化水銀 (II) (434.4mg, 1.60mmol, アルドリッチ・ケミカル社) を加え、得られた混合物を、窒素雰囲気下室温において1時間攪拌した。この反応混合物を次にメチルアルコール20.0mlで希釈し、これに硫化水素を5分間通してバブルさせ、この溶液を、ジクロロメタン/メチルアルコールの4:1 (v/v) によって予め状態調節した (preconditioned) シリカゲル (10.0 g) パッドを通して濾過した。濾液を、減圧下室温において蒸発乾固させ、最初に7:4 (v/v) ヘキサン/ジエチルエーテルで、次に4:1 (v/v) ジクロロメタン/メチルアルコールで溶出することによって、シリカゲル (100.0 g) カラム上で精製した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させて、539.0mg (0.287mmol) の化合物30 [Rf: 0.53 (ジクロロメタン: メチルアルコール, 95: 5 (v/v))] を、収率72%で得た。

【0327】

【化266】



### 36

【0328】N,N-ジメチルホルムアミド 1.5リットルに溶解した化合物9 (380.0 g; 1.3mol) の電磁気攪拌溶液に、窒素下0℃において最初にイミダゾール227.0

グを通して濾過し、減圧下室温において溶剤を蒸発させた。得られた残渣を、3:1 (v/v) トルエン/酢酸エチルによって、シリカゲル (100.0 g) から溶出して精製した。減圧下室温において、生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析により確認) から溶剤を蒸発させて、450.4mg (0.219mmol) の化合物34 [Rf: 0.50 (ジクロロメタン: メチルアルコール, 19: 1 (v/v))] を、収率58%で得た。

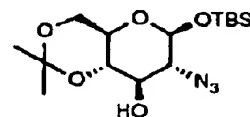
【0325】

【化265】

g (3.25mol) を加え、次にt-ブチルジメチルシリルクロリド 263.0 g (1.7mol) を加えた。この溶液を1.5時間攪拌し、酢酸エチル 2.0リットルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2.0リットル中に注入した。有機層を分離し、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で、次に水 2.0リットルで、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 1.0リットルで洗浄した。有機層を次に硫酸ナトリウム500.0 g 上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、減圧下室温において濃縮した。次に残渣を、シリカゲル (4.0kg) カラム上で精製し、酢酸エチル: ヘキサン [1: 4 (v/v)] で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、411.0 g (1.0mol) の化合物36 [酢酸エチル: ヘキサン, 1: 4 (v/v)] を、収率78%で得た。

【0329】

【化267】



### 37

【0330】メチルアルコール 8.0リットルに溶解した化合物36 (411.0 g; 1.0mmol) の溶液に、メチルアルコール中ナトリウムメトキシドの25% (w/v) 溶液50.0 mlを加え、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。この反応混合物を、次に飽和塩化アンモニウム水溶液 1.0リットルで中和して、酢酸エチル 8.0リットルによって抽出した。有機層を分離し、最初に水 1.0リットルで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 1.0リットルで洗浄し、

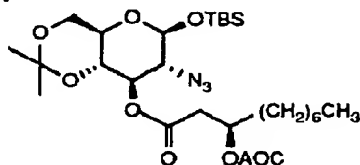
219

硫酸ナトリウム 1.5kg上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物を、シリカゲル〔4.0kg〕カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチルの5：1（v/v）混合物から開始して、次いで4：1、3：1、最後に2：1の混合物による段階的グラジエントで溶出した。

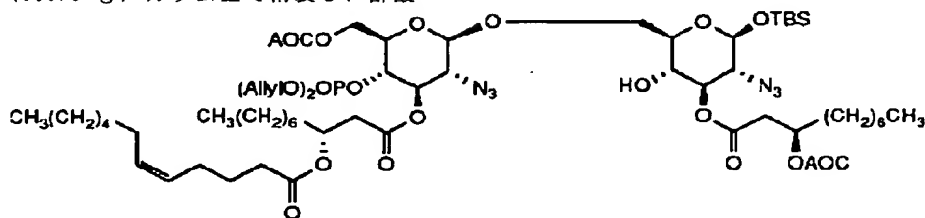
【0331】減圧下室温で生成物含有画分（薄層クロマトグラフィの使用により確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、339.8 g（0.95mol）の化合物37〔ヘキサン：酢酸エチル、2：1（v/v）〕を、収率93%で得た。

【0332】

【化268】

**38**

【0333】無水ジクロロメタン10.0ml中化合物37（0.5 g、1.4mmol）の溶液に、化合物A6（下記を参照）0.38 g（1.4mmol）、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.35 g（1.7mmol）、4-ジメチルアミノピリジン1.8mg（0.02mmol）を電磁気攪拌しながら、0℃において逐次添加し、ヘキサン20.0mlで希釈し、5.0 gのセライト545を通して濾過した。濾液を減圧下室温において濃縮し、残渣をシリカゲル（100.0 g）カラム上で精製し、酢酸

**40**

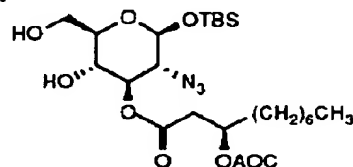
【0337】化合物23A（113.4mg、0.134mmol）と化合物39（321.5mg；0.61mmol）の混合物を、真空下で14時間乾燥し、無水トルエン10.0mlに溶解した。この溶液に、真空下でフレイム乾燥した粉末AW-300 モレキュラーシーブ300.0mgを加え、得られた混合物を、アルゴン雰囲気下室温において1時間電磁気攪拌した。この混合物を次に-35℃にまで冷却し、0.04M 三フッ化ホウ素エーテレート：トルエン溶液8.0 ml（0.32mmol）〔トルエン40 0.0ml中に三フッ化ホウ素200.0 μl（1.6mmol）を溶解し、室温で粉末AW-30モレキュラーシーブ200.0mgと共に1時間攪拌して調製した〕を、シリンジポンプを用いて、2.5時間にわたり添加した。この反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlで停止し、ジクロロメタン10 0.0mlで希釈し、20.0gのセライト545を通して濾過し

220

エチル：ヘキサン〔1：7（v/v）〕で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフ分析によって確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、0.63 g（1.02mmol）の化合物38〔Rf：0.64〔酢酸エチル：ヘキサン、1：4（v/v）〕〕を、収率73%で得た。

【0334】

【化269】

**39**

【0335】化合物38（0.63 g、1.02mmol）を、氷酢酸8.0mlと水2.0mlとに、室温において12時間電磁気攪拌して、溶解した。この混合物を、減圧下室温において濃縮し、3×10.0mlのトルエンで共沸した。残渣をシリカゲル（100.0 g）カラム上で精製し、1：2（v/v）酢酸エチル：ヘキサンによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフ分析によって確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、0.57 g（0.99mmol）の化合物39〔Rf：0.22〔酢酸エチル：ヘキサン、1：2（v/v）〕〕を、収率98%で得た。

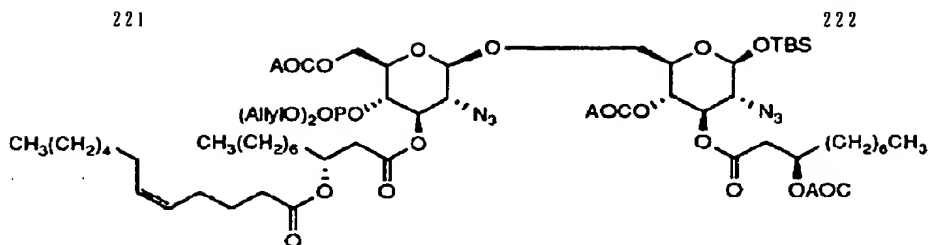
【0336】

【化270】

た。濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0mlで、次に水100mlで、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液100mlで洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリカゲル（100.0 g）カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：2（v/v）〕で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフ分析により確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温で一晩乾燥して、119.1 g（0.094mmol）の化合物40〔Rf：0.44〔酢酸エチル：ヘキサン、1：2（v/v）〕〕を、収率70%で得た。

【0338】

【化271】



## 4.1

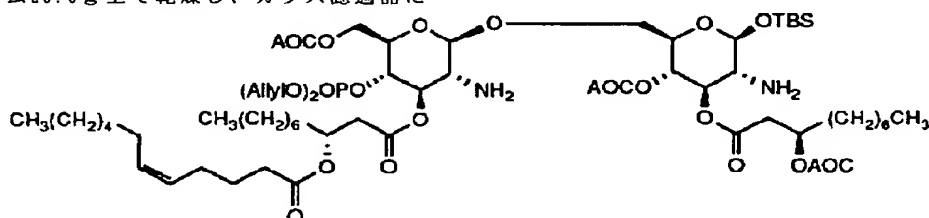
【0339】0℃において、無水トルエン 1.0mlと無水  
ピリジン33.0μl(0.34mmol) とに溶解した化合物40 (11  
0.0mg : 0.09mmol) の電磁気攪拌溶液に、トルエン中1.  
93Mホスゲン68.0μl (0.13mmol)を滴下し、反応混合液  
をさらに15分間攪拌した。この溶液に、アリルアルコール  
100.0 μl (1.47mmol)を滴下し、この反応物をさらに  
30分間攪拌し、0℃において飽和炭酸水素ナトリウム水  
溶液10.0mlを加え、25℃まで温度上昇させて反応を停止  
させた。この反応混合物を次に酢酸エチル100.0ml で抽  
出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlで洗浄  
し、硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥し、ガラス濾過器に

通して濾過し、減圧下室温において濃縮した。

【0340】得られた残渣をシリカゲル (100.0 g) カ  
ラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサンの1：3 (v/  
v) 混合物で溶出した。減圧下室温において生成物含有  
画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発  
させ、真空下室温において一晚乾燥して、75.0mg (0.06  
mmol) の化合物41 {Rf: 0.75ヘキサン：酢酸エチル、  
3：1 (v/v)} を、収率64%で得た。

【0341】

【化272】



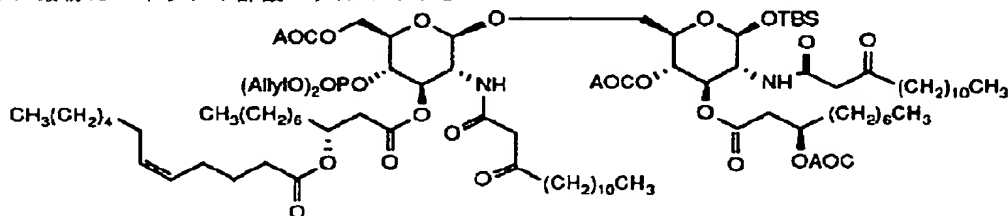
## 4.2

【0342】無水ジクロロメタン4.0ml に溶解した化合  
物41 (75.0mg : 0.056mmol)の電磁気攪拌溶液に、トリス  
ーベンゼンチオール酸スズ (II) トリエチルアミン錯体 30  
250.0mg (0.45mmol)を加え、得られた混合物を、窒素雰  
囲気下室温、暗所において、薄層クロマトグラフ分析  
〔ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕が発見物  
質が消耗されたことを示すまで (すなわち2時間) 攪拌  
した。この反応混合物を、シリカゲル (10.0 g) カラム  
上に直接負荷し、最初にヘキサン：酢酸エチルの4：1

(v/v) 混合物によって、次に酢酸エチルによって洗  
浄した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロ  
マトグラフ分析により確認) から溶剤を蒸発させ、真空  
下室温において30分間乾燥して、64.4mg (0.05mmol) の  
化合物42 {Rf: 0.57 [酢酸エチル：ヘキサン、1：1  
(v/v)]} を、収率90%で得た。

【0343】

【化273】



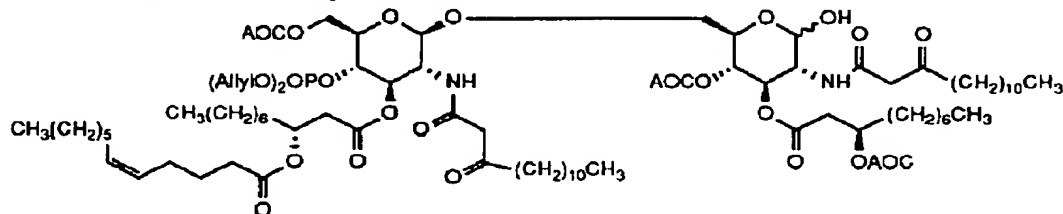
## 4.3

【0344】無水ジクロロメタン3.0ml 中化合物42 (6  
4.4mg : 0.05mmol) の電磁気攪拌した0℃の溶液に、化  
合物D2 67.0mg (0.28mmol) と、1,3 - ジシクロヘキシル  
カルボジイミド70.0mg (0.34mmol) とを加えた。1時  
間後、すなわち薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサ  
ン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕が反応の終了を実 50

証した時に、反応混合物を酢酸エチル50.0mlで希釈し、  
10gのセライト545を通して濾過した。得られた固体を、  
酢酸エチル20.0mlによって洗浄し、濾液を、減圧下室温  
において濃縮して、シロップ状の残渣を得た。シロップ  
をジクロロメタン1.0mlに溶解し、シリカゲル (10.0  
g) カラム上に負荷し、最初に1：9 (v/v) 酢酸エ

223

チル：ヘキサンによって溶出して、試薬残留物を除去し、次に 1 : 1 (v/v) 酢酸エチル：ヘキサンによって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、87.0mg (0.04mmol)



224

の化合物43 {Rf: 0.95 [酢酸エチル：ヘキサン、1 : 1 (v/v)]} を、収率85%で得た。

【0345】

【化274】

## 44

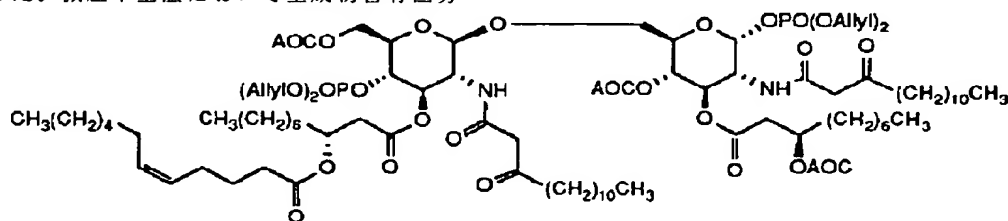
【0346】テフロン反応器内のアセトニトリル中2Mフッ化水素12.0mlの電磁気攪拌した溶液に、ジクロロメタン0.5mlに溶解した化合物43 70.0mg (0.036mmol)を、室温において加えた。得られた混合物をさらに18時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20.0mlで希釈し、ジクロロメタン100.0mlで抽出した。有機層を分離し、最初に水20.0mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥し、ガラス濾過器で濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル(10.0g)カラム上で精製し、ジクロロメタン：メチルアルコール[98 : 2 (v/v)]で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分

(薄層クロマトグラフ分析により確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥させて、60.3mg (0.035mmol)の化合物44 {Rf: 0.78 [ジクロロメタン：メチルアルコール、98 : 2 (v/v)]} を収率97%で得た。

20 【0347】リポドA類縁体B276-32を得るために、化合物44を、化合物31の製造に関して一般的に上述したように脱保護し、遊離酸生成物を、類縁体B214-32に関して上述したようにL-リジンと反応させた。

【0348】

【化275】



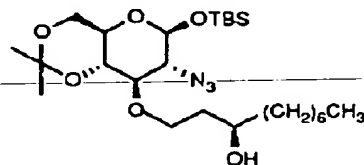
## 30 (方法 c)

【0349】無水ジクロロメタン5.0ml中化合物44 (65.0mg ; 0.038mmol)の電磁気攪拌溶液に、ビス(アリロキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン70.0mg (0.28mmol)と1H-テトラゾール70.0mg (1.0mmol)とを窒素雰囲気下0℃において添加した。この混合物を室温まで温度上昇させ、さらに1時間攪拌した。混合物を次に-78℃まで冷却し、ジクロロメタン0.80ml中に3-クロロパーオキシ安息香酸11.95 mg (0.12mmol)を溶解した溶液を加えた。この混合物を0℃まで温度上昇させ、さらに20分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlを加えた。得られた混合物をジクロロメタン100.0mlで抽出し、有機層を分離し、最初に水10.0mlで抽出し、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥した。乾燥した生成物を減圧下室温において濃縮し、シリカゲル(10.0g)カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン[1 : 1 (v/v)]で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分

(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥させて、53.0mg (0.028mmol)の化合物30 {Rf: 0.29 [酢酸エチル：ヘキサン、1 : 1 (v/v)]} を収率74%で得た。

40 【0350】

【化276】



## 45

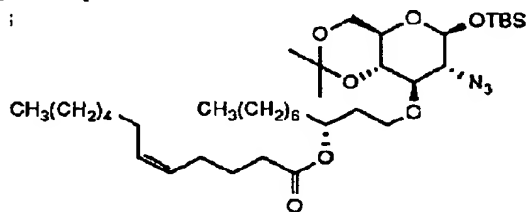
【0351】アルゴン雰囲気下0℃において、無水ジクロロメタン65.0mlに溶解した化合物31 (19.0g ; 0.05mmol)の電磁気攪拌溶液に、60%水素化ナトリウム油分散液

50

(アルドリッチ・ケミカル社) 2.75 g (0.11mol) を 0℃ において加えた。混合物を、最初に 0℃ において 5 分間、次に室温において 15 分間攪拌した。アルゴン下において、無水ジクロロメタン 30.0ml に化合物 410 20.5 g (0.06mol) を溶解した溶液を、シリンジポンプにより 2 時間にわたって反応混合物に滴下した。30 分間攪拌した後、反応混合物を 0℃ に冷却し、メチルアルコール 5.0ml を滴下して未反応水素化ナトリウムの反応を停止させ、反応混合物をジクロロメタン 300.0ml で希釈し、最初に飽和塩化アンモニウム水溶液 300.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 300.0ml で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム 100.0 g 上で乾燥し、減圧下で濃縮し、粗シロップ状生成物を得た。この生成物を、シリカゲル (2.0kg) カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチル [12 : 1 ないし 9 : 1 ないし 8 : 1 ないし 5 : 1 (v/v) の段階的グラジエントで溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析で確認) から溶剤を蒸発させ、真空中室温において一晩乾燥して、20.1 g (0.04mol) の化合物 45 {Rf : 0.53 [ヘキサン：酢酸エチル、4 : 1 (v/v) ]} を、収率 68% で得た。

【 0 3 5 2 】

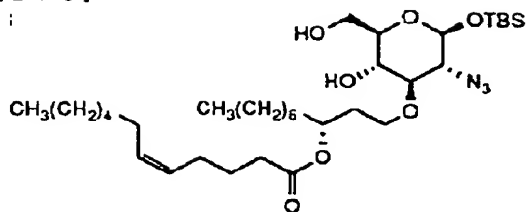
【化 2 7 7】

46

【 0 3 5 3 】 窒素雰囲気下室温において無水ジクロロメタン 76.0ml に溶解した化合物 45 (13.69 g ; 26.5mmol) と化合物 B4 (6.3 g ; 31.8mmol) (下記参照) の電磁気攪拌溶液に、1,3 - ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.0 g (53.0mmol) を加えた。得られた混合物に、無水ジクロロメタン中 0.5M ジメチルアミノピリジン 5.26ml (0.26mmol) を 1 時間にわたり添加した。この反応混合物を、室温において 9 時間攪拌し、セラライト 545、100.0 g のパッドに通して濾過し、濾過した固体を酢酸エチル 200.0ml で洗浄した。濾液と酢酸エチル洗液とを一緒にして、減圧下室温において濃縮し、粗生成物をシリカゲル (2.0kg) カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチル [9 : 1 (v/v) ] で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から溶剤を蒸発させ、真空中室温において一晩乾燥させて、17.4 g (25.1mmol) の化合物 46 {Rf : 0.80 [ヘキサン：酢酸エチル、4 : 1 (v/v) ]} を、収率 94% で得た。

【 0 3 5 4 】

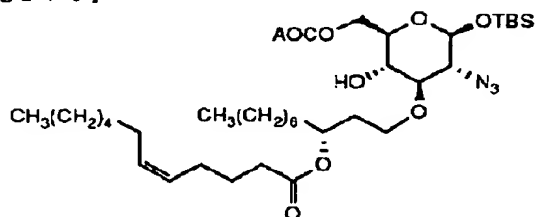
【化 2 7 8】

47

【 0 3 5 5 】 氷酢酸と水の 8 : 1 (v/v) 混合物 100.0ml に溶解した化合物 46 (17.4 g ; 25.0mmol) の溶液を、12 時間電磁気攪拌しながら、60℃ に加熱した。この反応混合物を次に減圧下 40℃ において濃縮し、粗生成物を、ヘキサン：酢酸エチル [最初に 6 : 1 (v/v) 、次に 2 : 1 (v/v) ] の段階的グラジエントによる溶出によってシリカゲル (2.0kg) 上で精製した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶剤を蒸発させ、真空中室温において一晩乾燥して、15.0 g (22.9mmol) の化合物 47 {Rf : 0.13 [ヘキサン：酢酸エチル、4 : 1 (v/v) ]} を、収率 91% で得た。

【 0 3 5 6 】

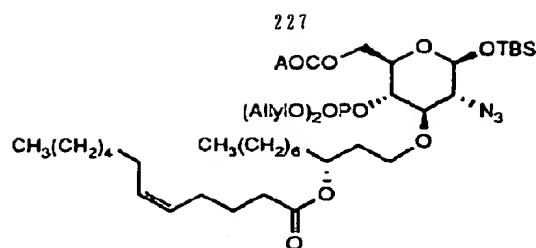
【化 2 7 9】

48

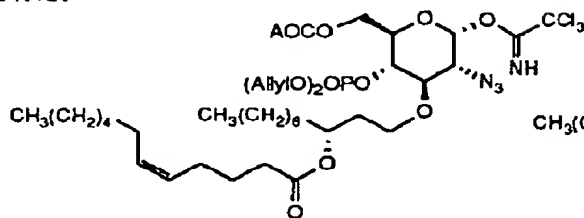
【 0 3 5 7 】 窒素雰囲気下 0℃ において、無水トルエンと無水ピリジンとの 4 : 1 (v/v) 混合物 60.0ml に化合物 47 (8.85 g ; 12.7mmol) を溶解した電磁気攪拌溶液に、アリルクロロホルメート 1.75ml (16.5mmol) を 30 分間にわたって滴下した。得られた混合物を、酢酸エチル 300.0ml によって希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100ml、水 100ml 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 100ml で洗浄し、硫酸ナトリウム 100.0 g 上で乾燥し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、ジクロロメタン 10.0ml に溶解し、シリカゲル (1.0kg) カラム上に負荷し、酢酸エチル：ヘキサン [1 : 9 (v/v) ] によって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から溶剤を蒸発させ、真空中室温において一晩乾燥して、8.1 g (10.9mmol) の化合物 48 を得た。

【 0 3 5 8 】

【化 2 8 0】

**49**

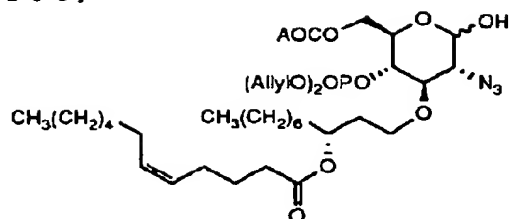
【0359】窒素雰囲気下室温において無水ジクロロメタン10.0mlに溶解した化合物48 (1.6 g ; 2.06mmol) の電磁気攪拌溶液に、最初にビス (アリルオキシ) (ジイソプロピルアミノ) ホスフィン757.0mg (3.1mmol) を加え、次に1H-テトラゾール650.0mg (9.3mmol) を (一度に) 加えた。10分後に、反応混合液を-78℃まで冷却し、無水ジクロロメタン5.0ml 中に55% 3-クロロパーオキシ安息香酸550.0mg (2.2mmol) を溶解した溶液を、10分間にわたり滴下した。-78℃において飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0mlを添加して、反応を停止させた。得られた溶液を次に、ジクロロメタン200.0ml で抽出し、有機層抽出物を、最初に水50.0mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥した。減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲル (300.0 g) カラム上で精製し、酢酸エチル : ヘキサン [1 : 4 (v/v)] で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析で確認) から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、1.7 g (1.8mmol) の化合物49を得た。

**51A**

【0363】トリクロロアセトニトリル10.0ml中化合物50 (1.1 g ; 1.4mmol) の機械的に攪拌した溶液に、窒素雰囲気下室温において炭酸セシウム 2.6 g (8.0mmol) を加えた。2時間後に、混合物を25.0gのセライト545に通して濾過し、濾過した固体をジクロロメタン100.0mlで洗浄し、一緒にした濾液を減圧下室温において濃縮した。粗生成物を、シリカゲル (200.0g) カラム上で精製し、ジクロロメタン : ジエチルエーテル [19 : 1 (v/v)] で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥し、600.7mg (0.65mmol) の化合物51A (α異性体) と500.0mg (0.54mmol) の化合物51B (β異性体) とを、複合収率85%で得た。

【0360】

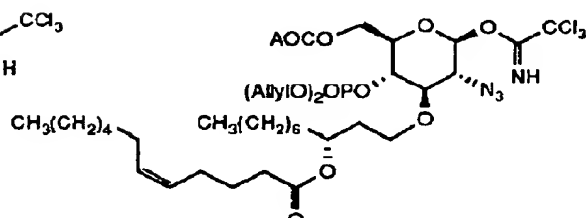
【化281】

**50**

【0361】テフロン製反応器内のアセトニトリル中6Mフッ化水素70.0mlの電磁気攪拌した溶液に、室温においてジクロロメタン10.0mlに溶解した化合物49 10.5 g (11.6mmol)を加えた。得られた混合物をさらに18時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液400.0ml 中に0℃において注入し、ジクロロメタン500.0ml で抽出した。この有機層抽出物を、最初に水100.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム250.0 g上で乾燥し、ガラス濾過器を通して濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル (1.0kg) カラム上で精製し、ヘキサン : 酢酸エチル [3 : 1 (v/v)] で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフ分析で確認) から溶媒を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、7.9 g (10.1mmol) の化合物50を得た。

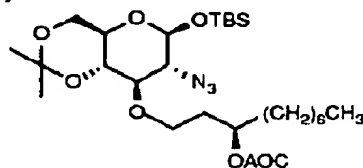
【0362】

【化282】

**51B**

【0364】

【化283】

**52**

【0365】窒素雰囲気下室温において無水トルエンと無水ピリジンとの4 : 1 (v/v) 混合物100.0ml に溶解した化合物45 (13.8 g ; 26.8mmol) の電磁気攪拌溶液に、トルエン中1.93M ホスゲン21.0ml (40.2mmol) を30分間にわたり滴下した。得られた混合物をさらに15分間攪拌し、アリルアルコール16.1ml (214.4mmol)を加え、

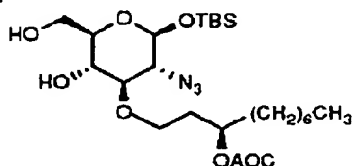


229

混合物をさらに1時間攪拌した。この反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml によって希釈し、酢酸エチル300.0ml で抽出した。この有機層抽出物を最初に水200.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム200.0 g 上で乾燥した。乾燥した有機層抽出物を濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた粗生成物を、ジクロロメタン10.0ml に溶解し、シリカゲル(1.0kg カラム上に負荷し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：9 (v/v)〕で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフ分析により確認)を蒸発させ、真空下室温で一晩乾燥して、15.6 g (26.1mmol) の化合物52を、収率97%で得た。

【0366】

【化284】

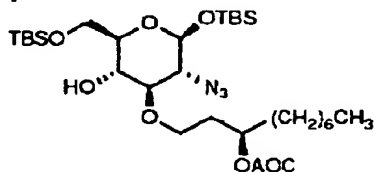
**53**

【0367】水酢酸50.0mlと水2.0ml とに溶解した化合物52 (15.6 g, 26.1mmol) の溶液を、室温において12時間電磁気攪拌した。この混合物を、減圧下室温において濃縮し、トルエン10.0ml量と共に3回共沸した(azeotroped)。残渣を、シリカゲル(1.0kg)カラム上で精製し、二段階グラジエントを用いて、すなわち1：2 (v/v) 酢酸エチル：ヘキサンと、次に酢酸エチルとを用いて溶出した。

【0368】減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温で一晩乾燥して、12.1 g (21.6mmol) の化合物53を、収率83%で得た。

【0369】

【化285】

**54**

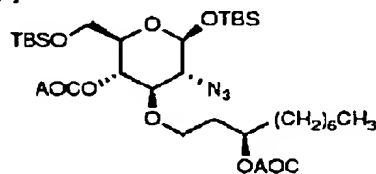
【0370】窒素雰囲気下0℃において、無水ジクロロメタン400.0mlに溶解した化合物53(10.3 g : 18.5mmol) の電磁気攪拌溶液に、イミダゾール 2.9 g (42.6mmol) を、続いてt-ブチルジメチルシリルクロリド 3.6 g (24.1mmol) を加えた。得られた混合物を、室温まで温度上昇させ、3時間にわたり攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 1.0リットル中に注入し、生成物をジクロロメタン1.0リットルで抽出した。有機層

230

抽出物を、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0ml で、次に水200.0ml で、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml で洗浄した。洗浄した有機層を、硫酸ナトリウム300.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物をシリカゲル(1.0kg)カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：8 (v/v)〕で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、10.6 g (15.8mmol) の化合物54〔Rf : 0.70 (酢酸エチル：ヘキサン, 1：4 (v/v)〕〕を、収率85%で得た。

【0371】

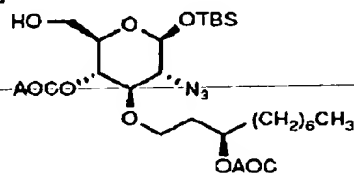
【化286】

**55**

【0372】窒素雰囲気下0℃において、無水トルエン270.0ml と無水ピリジン4.2ml に化合物54 (8.9 g : 13.2mmol) を溶解した機械的攪拌溶液に、トルエン中1.93M ホスゲン10.2ml (26.4mmol) を、10分間にわたって徐々に添加した。20分後に、アリルアルコール8.0ml (105.6mmol) を5分間にわたって添加し、得られた反応混合物をさらに15分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0ml によって、反応混合物の反応を停止させ、酢酸エチル 1.0リットルで希釈し、有機層を分離し、水500.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液500.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム500.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリカゲル(1.0kg)カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：19 (v/v)〕によって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において乾燥して、化合物55〔Rf : 0.68 (酢酸エチル：ヘキサン, 1：9 (v/v)〕〕9.5 g (12.5mmol)を、収率95%で得た。

40 【0373】

【化287】

**56**

【0374】1.0 リットルテフロン製反応器において、化合物55 (5.8 g, 7.6mmol) をジクロロメタン200.0ml

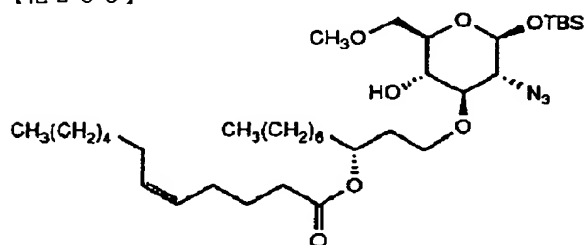
50

231

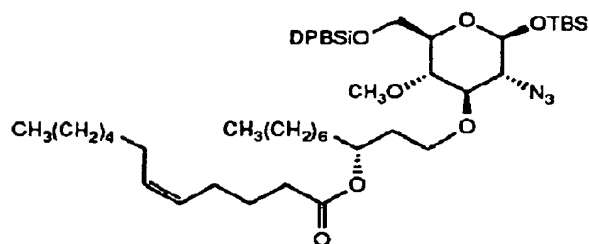
に溶解した。この溶液に、室温においてアセトニトリル中フッ化水素酸の1M溶液150.0mlを、電磁気攪拌しながら加えた。7時間後に、この反応混合物を0℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0ml中に注入することによって反応を停止し(quenched)、ジクロロメタン500.0mlによって抽出した。有機層を分離し、水100.0mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム300.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル(600.0g)カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：4 (v/v)〕で溶出した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において乾燥して、4.5g(6.7mmol)の化合物56 {Rf: 0.33 [酢酸エチル：ヘキサン、1：4 (v/v)]}を収率88%で得た。

【0375】

【化288】



57A



57B

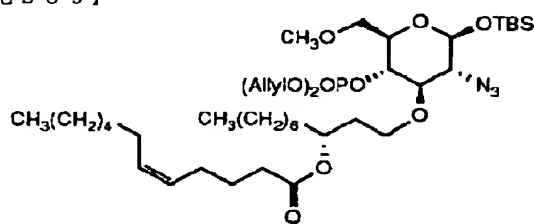
【0376】化合物47 8.0g(12.2mmol)、酸化銀(I)(アルドリッチ ケミカル社)11.3g(48.8mmol)及びヨウ化メチル(アルドリッチ ケミカル社)12.0.0ml(1.92mmol)の不均質混合物を、窒素雰囲気下暗所において、39℃で12時間にわたり攪拌した。反応混合物を冷却し、100.0gのセライト545を通して濾過し、濾過した固体を酢酸エチル200.0mlによって洗浄した。一緒にした濾液と洗液とを次に減圧下40℃において濃縮し、得られた粗生成物を次にジクロロメタン50.0mlに溶解し、0℃まで冷却した。この冷却した反応混合物に、1度にイミダゾール1.0g(14.69mmol)を、次いでt-ブチルクロロジフェニルシランを5分間にわたって添加した。この反応混合物を次に、室温にまで温め、1時間

232

攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0mlで反応を停止し、ジクロロメタン500.0mlで抽出した。有機層を最初に水100.0mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム300.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣を、酢酸エチル：ヘキサン〔1：9 (v/v)〕による溶出によって、シリカゲル(100.0g)カラム上で精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析を用いて確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、6.85g(10.2mmol)の化合物57A {Rf: 0.63 [ジクロロメタン：ジエチルエーテル、19：1 (v/v)]}を、収率84%で、また1.11g(1.22mmol)の化合物57B {Rf: 0.90 [ジクロロメタン：ジエチルエーテル、19：1 (v/v)]}を、収率10%で得た。

【0377】

【化289】

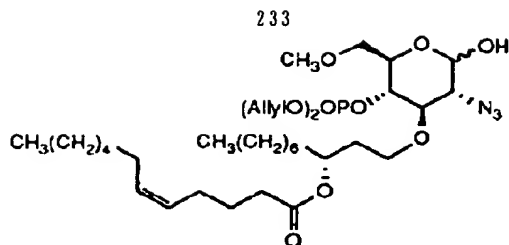


58

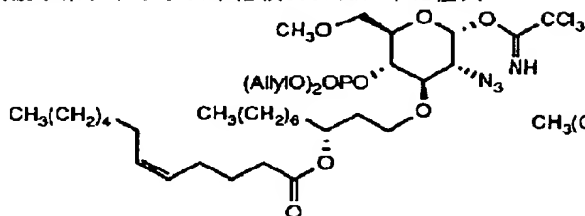
【0378】窒素雰囲気下室温において、無水ジクロロメタン46.0ml中に溶解した化合物57A(8.7g; 0.013mol)の電磁気攪拌溶液に、最初にビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン 4.8ml(0.02mol)を加え、次に1H-テトラゾール4.1g(0.06mol)を(1度に)加えた。5分後に、反応混合物を-78℃に冷却し、無水ジクロロメタン37.0ml中に溶解した55%3-クロロパーオキシ安息香酸3.35g(0.02mol)の溶液を10分間にわたって滴下した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0mlを加えて、-78℃において反応を停止させた。生ずる混合物を次にジクロロメタン500.0mlによって抽出し、有機層抽出物を最初に水200.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム300.0g上で乾燥した。減圧下室温における濃縮によって粗生成物を得、これをシリカゲル(1.0kg)カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：6 (v/v)〕によって溶出した。減圧下室温における生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、化合物58 {Rf: 0.28 [酢酸エチル：ヘキサン、1：4 (v/v)]} 8.8g(0.011mol)を、85%収率で得た。

【0379】

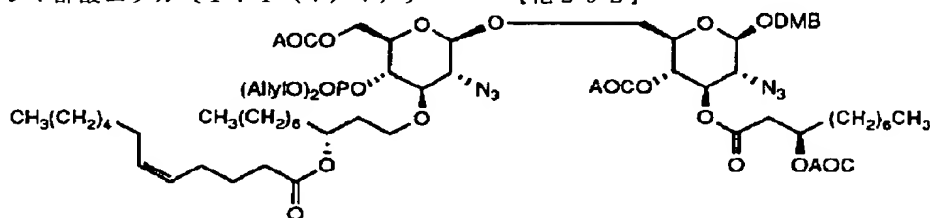
【化290】

**59**

【0380】テフロン反応器内のアセトニトリル中6Mフッ化水素80.0mlの電磁気攪拌溶液に、室温において、ジクロロメタン30.0ml中に溶解した化合物58 8.8 g (10.6mmol) を加えた。生じた混合物を9時間攪拌し、0℃の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0ml 中に注入

**60A**

【0382】トリクロロアセトニトリル200.0ml 中の化合物59 10.32 g (14.5mmol) の機械的攪拌溶液に、炭酸カリウム8.80 g (63.7mmol) を窒素下室温において加えた。20分後に、混合物をセライト545 100.0gに通して濾過し、濾過した固体をジクロロメタン 100.0mlによって洗浄し、一緒にした濾液を室温において減圧濃縮する。得られた粗生成物をシリカゲル (10.0g) カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチル [1 : 1 (v/v)]

**62**

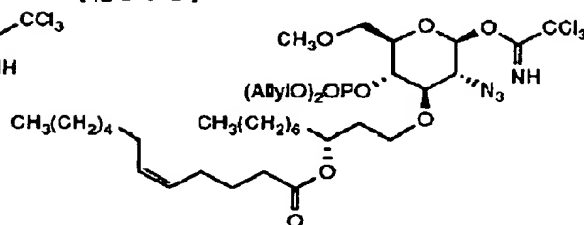
【0384】化合物51A 465.0mg (0.492mmol)と化合物17 374.0mg (0.541mmol) との混合物を真空下で14時間乾燥し、無水ジクロロメタン10.0ml中に溶解し、この溶液に粉末AW-300 モレキュラーシーブ (真空下でフレイム乾燥したもの) 800.0mg を加えた。得られた混合物をアルゴン雰囲気下、室温において1時間電磁気攪拌し、-23℃に冷却し、0.2M三フッ化ホウ素エーテレート：無水ジクロロメタン溶液 (無水ジクロロメタン10.0ml中に三フッ化ホウ素エーテレート250.0 μl (2.03mmol)を溶解し、粉末AW-300 モレキュラーシーブ200mg と共に室温において1時間攪拌することによって調製) 740.0 μl (0.147mmol) を1時間にわたって徐々に加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5.0ml によって反応を停止さ

234

し、ジクロロメタン300.0ml によって抽出した。有機層抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム100.0 g 上で乾燥し、濾過し、室温において減圧濃縮した。次に、残渣をシリカゲル (1.0kg)カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチル [1 : 1 (v/v)] によって溶出した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物59 [Rf : 0.37 (ジクロロメタン：メチルアルコール, 95 : 5 (v/v))] 5.7 g (7.95mmol) を75%収率で得た。

【0381】

【化291】

**60B**

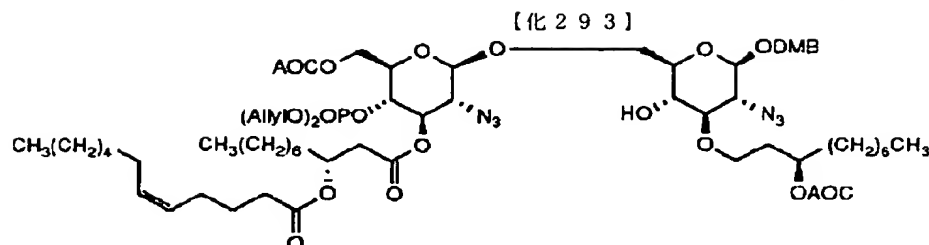
によって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物60B (β異性体) と60A (α異性体) [Rf : 0.61と0.53 (ヘキサン：酢酸エチル, 1 : 1 (v/v))] の11.1 g (12.9mmol) を、複合収率89%で得た。

【0383】

【化292】

せ、ジクロロメタン100.0ml によって希釈し、セライト545 10.0gに通して濾過した。濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0mlによって、次に水50mlによって、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液50mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム25.0g 上で乾燥し、濾過し、室温において減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル (100.0 g) カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン [1 : 3 (v/v)] によって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物62 [Rf : 0.2 (酢酸エチル：ヘキサン, 1 : 2 (v/v))] 430.0mg (0.292mmol) を60%収率で得た。

【0385】



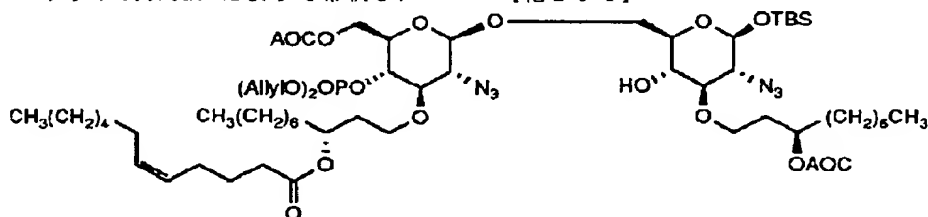
## 6.3

【0386】化合物23A 250.0mg (0.265mmol) と化合物 14 205.0mg (0.265mmol)との混合物を真空下で14時間乾燥し、無水ジクロロメタン15.0mlに溶解した。この溶液に、粉末AW300 モレキュラーシーブ（真空下でフレイム乾燥したもの）600.0mg を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下室温において1時間、機械的に攪拌した。混合物を-23℃に冷却し、0.2M三フッ化ホウ素エーテレート：無水ジクロロメタン溶液〔無水ジクロロメタン10.0ml中に三フッ化ホウ素エーテレート250.0 μl (2.03mmol)を溶解し、粉末AW300 モレキュラーシーブ200mgと共に室温において1時間攪拌することによって調製〕400.0 μl (0.265mmol)を30分間にわたって徐々に加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5.0ml によって反応を停止させ、ジクロロメタン100.0ml によって希釈し、

10 セライト545 10.0gに通して濾過した。濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0mlによって、次に水50.0mlによって、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液50mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（200.0 g）カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：3（v/v）〕によって溶出した。生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物63〔Rf：0.23（酢酸エチル：ヘキサン、1：2（v/v））〕210.0mg (0.152mmol)を62%収率で得た。

【0387】

【化294】



## 6.4

【0388】化合物51A 601.4mg (0.636mmol)と化合物 39 769.3mg (1.38mmol)との混合物を真空下で14時間乾燥し、無水トルエン40.0mlに溶解した。この溶液に粉末AW-300 モレキュラーシーブ（真空下でフレイム乾燥（flame-dried）したもの）1.0gを加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下室温において1時間電磁気攪拌した。混合物を-35℃に冷却し、0.02M 三フッ化ホウ素エーテレート：無水ジクロロメタン溶液〔無水ジクロロメタン10.0ml中に三フッ化ホウ素エーテレート250.0 μl (2.03mmol)を溶解し、得られた混合物を無水トルエン91.5mlによって希釈し、粉末AW300 モレキュラーシーブと共に室温において1時間攪拌することによって調製〕10.0ml (0.190mmol)を1.5時間にわたって徐々に加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlによって反応を停止させ、ジクロロメタン200.0ml によって希釈し、

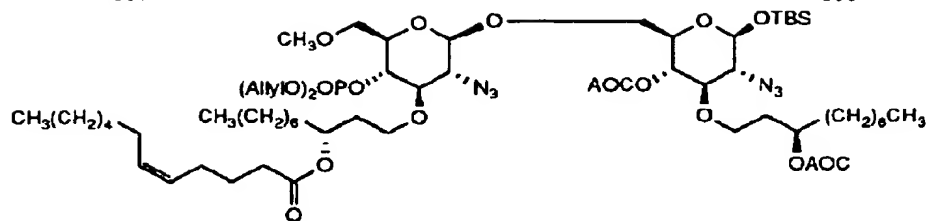
セライト545 10.0gに通して濾過した。濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0mlによって、次に水50mlによって、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液50mlによって洗浄し、次いで硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣をシリカゲル（100.0 g）カラム上で精製し、酢酸エチル：ヘキサン〔1：2（v/v）〕によって溶出した。生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物64〔Rf：0.42（ジクロロメタン：ジエチルエーテル、9：1（v/v））〕297.5mg (0.152mmol)を34%収率で得た。

【0389】

【化295】

237

238



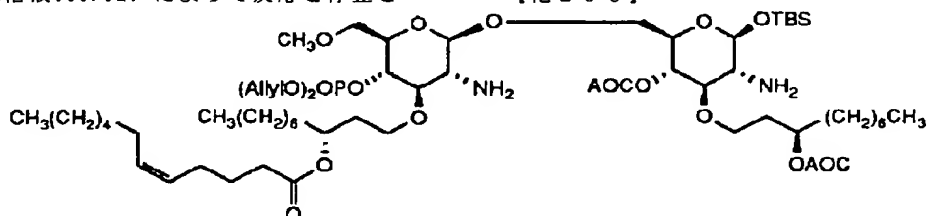
## 65

【0390】化合物50 ( $\alpha$   $\beta$  異性体混合物) 7.35 g (8.5mmol) と化合物56 (真空中で14時間乾燥したもの) 5.0 g (7.4mmol) との混合物を無水ジクロロメタン200.0ml中に溶解した。この溶液に粉末AW-300 モレキュラーシーブ (予め真空中でフレーム乾燥したもの) 8.2 g を加え、得られた混合物をアルゴン下室温において1時間電磁気攪拌した。次に、混合物を-35℃に冷却し、0.05M トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (アルドリッチ ケミカル社) : ジクロロメタン溶液〔無水ジクロロメタン40.0ml中にトリメチルシリルメチルトリフルオロメタンスルホネート310.0  $\mu$ l (2.03mmol) を溶解し、粉末AW-300 モレキュラーシーブ1.0 g と共に室温において1時間攪拌することによって調製〕8.7ml (0.50mmol) を8時間にわたって徐々に加えた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml によって反応を停止さ

せ、次にジクロロメタン500.0ml によって希釈し、セライト545 50.0 g に通して濾過した。次に、濾液を100ml ずつの飽和炭酸水素ナトリウム溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液によって連続的に洗浄し、硫酸ナトリウム100.0 g 上で乾燥し、濾過し、次に減圧下室温において濃縮した。得られた残渣をシリカゲル(200.0 g) カラム上で酢酸エチルとヘキサン〔1 : 4 (v/v)〕で溶出することにより精製した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物65〔R<sub>f</sub>: 0.42 (酢酸エチル:ヘキサン, 1 : 2 (v/v))〕8.1 g (0.006mol) を82%収率で得た。

【 0 3 9 1 】

【化 2 9 6】



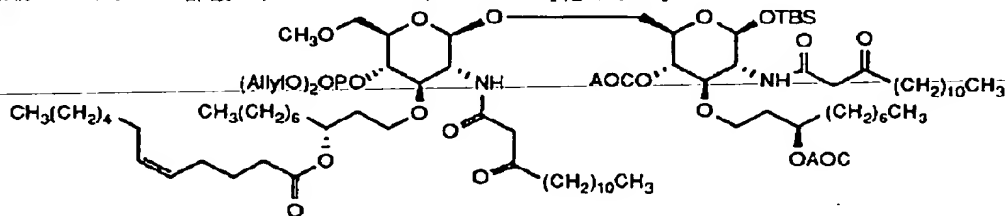
66

【0392】無水ジクロロメタン10.0ml中に溶解した化合物65 (1.99 g ; 1.48mmol) の電磁気攪拌溶液に、トリスーベンゼンチオール酸スズ (II) トリエチルアミン錯体 (tin(II) tris-benzenethiolate triethylamine complex) 250.0mg (0.45mmol) を加え、得られた混合物を光を遮断して窒素雰囲気下室温において30分間攪拌した、この時に薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)〕は出発物質が消耗されたことを示した。反応混合物をシリカゲル (10.0 g) カラムに直接負荷し、最初にヘキサン：酢酸エチルの4：1 (v/v)

／v）混合物によって溶出して、試薬副生成物を除去し、次に酢酸エチルによって溶出した。生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において30分間乾燥して、次の反応への使用に適した部分精製化合物 **66** [Rf: 0.48（ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5（v／v））] 1.72 g (1.33mmol) を90%収率で得た。

【 0 3 9 3 】

【化 2 9 7】



67

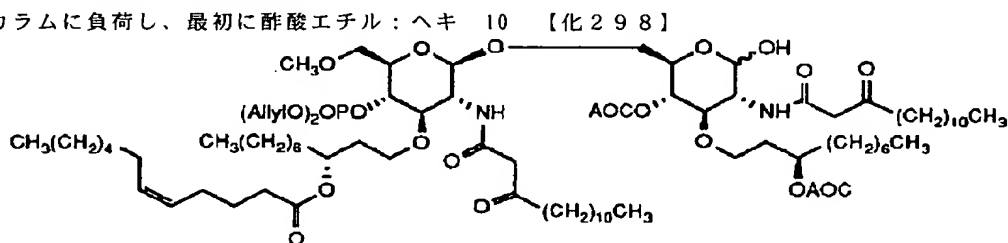
【0394】0℃の無水ジクロロメタン10.0ml中化合物 50 66 (1.72 g ; 1.33mmol) の電磁気攪拌溶液に、化合物D2

(下記参照) 1.1 g (4.44mmol) と、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 1.83 g (8.88mmol) とを加えた。30分後に、薄層クロマトグラフィー分析〔ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v)〕が反応の終了を示したときに、反応混合物を酢酸エチル 50.0ml によって希釈し、セラライト 545 10.0 g に通して濾過し、固体を酢酸エチル 20.0ml によって洗浄し、濾液を減圧下室温において濃縮して、シロップ状残渣を得た。粗シロップ状物をジクロロメタン 5.0ml 中に溶解し、シリカゲル (100.0 g) カラムに負荷し、最初に酢酸エチル：ヘキ

サンの 1：4 (v/v) 混合物で溶出して、試薬残渣を除去し、次に酢酸エチル：ヘキサンの 1：2 (v/v) 混合物によって溶出した。生成物含有画分〔薄層クロマトグラフィー分析により確認〕から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、化合物 67 [Rf：0.54 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 1.82 g (1.04mmol) を 71% 収率で得た。

【0395】

【化298】



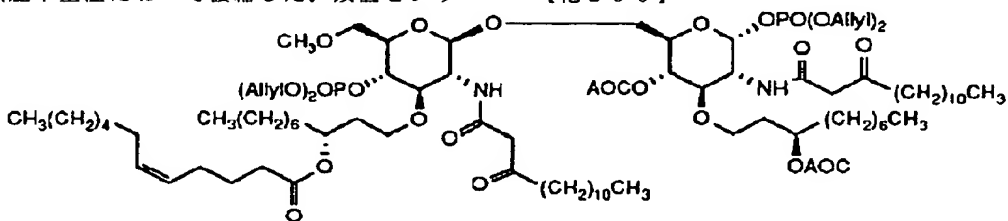
## 68

【0396】テフロン反応器内のアセトニトリル中 6M フッ化水素 8.0ml の電磁気攪拌溶液に、ジクロロメタン 0.5ml 中に溶解した化合物 67 390.0mg (0.224mmol) を室温において加えた。混合物を 1.5 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20.0ml によって希釈し、ジクロロメタン 100.0ml によって抽出した。有機層抽出物を最初に水 20.0ml によって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 10.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 25.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリ

カゲル (50.0 g) カラム上で精製し、ジクロロメタン：メチルアルコール (98：2 (v/v)) で溶出した。生成物含有画分〔薄層クロマトグラフィー分析によって確認〕から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、化合物 68 [Rf：0.52 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 325.0mg (0.20mmol) を 89% 収率で得た。

【0397】

【化299】



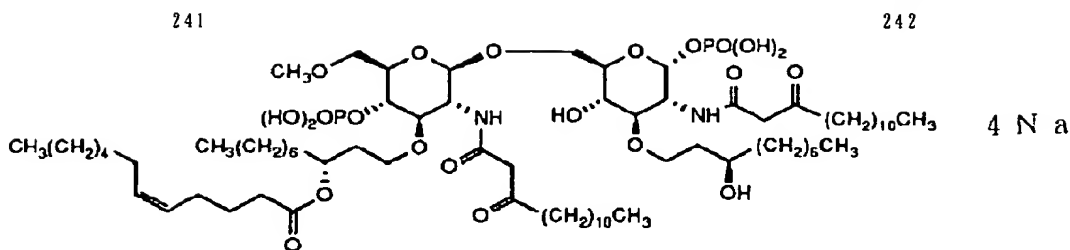
## 69

【0398】無水ジクロロメタン 1.0ml 中化合物 68 50.0mg (0.03mmol) の電磁気攪拌溶液に、最初にビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン (bis(allyloxy)(diisopropylamino)phosphine) 11.3mg (0.045mmol) を加え、次に 1H-テトラゾール 9.4mg (0.135mmol) を窒素雰囲気下 0℃において加えた。生じた混合物を室温にまで加熱し、20分間攪拌し、-78℃に冷却し、ジクロロメタン 100.0 μl 中に溶解した 3-クロロパーオキシ安息香酸 9.5mg (0.036mmol) の溶液を加え、混合物をさらに 20分間攪拌した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5ml を加え、生ずる混合物をジクロロメタン 10.0ml によって抽出した。有機層を分離し、最初に水 10.0ml によって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 5.

0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 5.0 g 上で乾燥した。乾燥した有機抽出物を減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲル (10.0 g) シリカ上で精製し、酢酸エチル：クロロホルム [1：1 (v/v)] で溶出した。生成物含有画分〔薄層クロマトグラフィー分析によって確認〕から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において 1 時間乾燥して、化合物 69 [Rf：0.40 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 41.7mg (0.023mmol) を 78% 収率で得た。

【0399】

【化300】

70

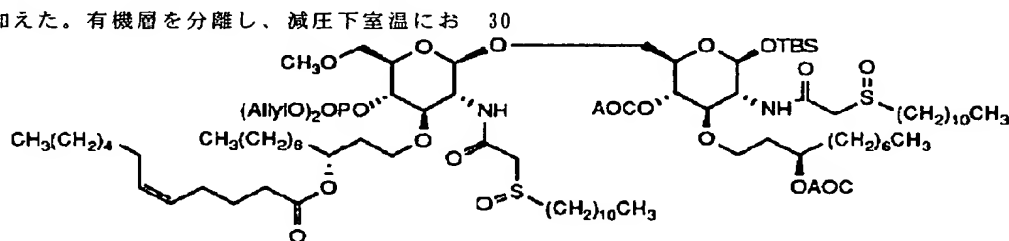
【0400】テトラヒドロフラン：96%蟻酸（10：1（v/v））10.0ml中に溶解した化合物69（130.0mg、0.072mmol）の溶液に、窒素雰囲気下で光を遮断して、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）843.0mg（0.72mmol）とトリフェニルホスフィン575.0mg（2.19mmol）とを加えた。生ずる混合物を全体で1時間攪拌し、減圧下室温において濃縮した。生ずる残渣にトルエン5.0mlを混合し、減圧下室温において蒸発させて濃厚なペースト（thick paste）を得、メチルアルコール10.0ml中に懸濁させ、硫化水素ガスを溶液に通して数分間バブルさせた。溶剤を減圧下室温において蒸発除去し、粗生成物をメチルアルコール：クロロホルム：水の3：2：1（v/v/v）混合物10.0ml中に入れ、0.2μmテフロンHPLCフィルター（レイニン インストルメンツ社）に通して濾過した。濾液をDEAEセルロース（100g（シグマ ケミカル社））カラムに負荷し、メチルアルコール：クロロホルム：水の3：2：1（v/v/v）混合物2.0リットルによって、0～0.1M酢酸アンモニウム塩線状グラジエント（linear salt gradient）を用いて、溶出した。精製された生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）を一緒にし、等量のクロロホルムを加えた。有機層を分離し、減圧下室温にお

いてアンモニウム塩として精製生成物を得た。生成物を水100.0ml中に入れ、凍結乾燥して、残留する痕跡量の酢酸アンモニウムを除去した。凍結乾燥生成物を水40.0ml中に懸濁させ、チェレックス-100（chelex-100）樹脂〔ナトリウム形（バイオラッド ラボラトリーズ、カリフォルニア州ハーキュレス）〕6.0gと共に攪拌し、チェレックス-100樹脂（ナトリウム形）の10.0gカラムに通して、水20.0mlによって溶出した。溶液を0.2μmテフロンHPLCフィルター（ライニンインストルメンツ社）に通して濾過し、凍結乾燥して、四ナトリウム塩、すなわち化合物70〔Rf：0.60（クロロホルム：メチルアルコール：氷酢酸：水、125：75：10：2（v/v/v/v））〕98.0mg（0.063mmol）を白色吸湿性泡状物として87%収率で得た。

【0401】化合物70はリピドA類縁体B531-35である。この類縁体の遊離酸体を製造して、化合物31と類縁体B214-32の製造に関して一般的に上述したように、これをL-リジンと反応させることによって、リピドA類縁体B531-32が得られた。

【0402】

【化301】

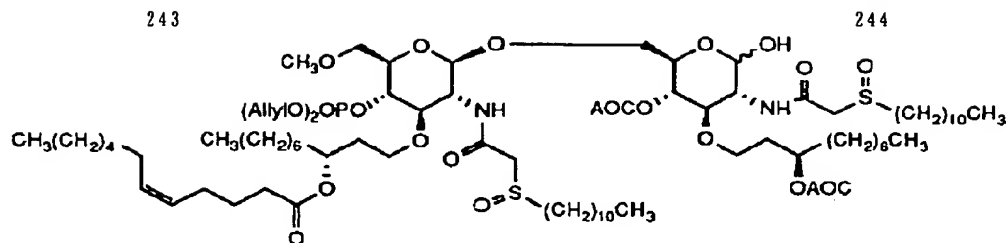
71

【0403】無水ジクロロメタン6.0ml中の化合物66510.0mg（0.358mmol）の電磁気攪拌溶液（magnetically stirred solution）に、0℃において化合物E3（下記参照）245.0mg（0.895mmol）と1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド740.0mg（1.79mmol）とを加えた。30分後に、層のクロマトグラフィー分析（ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5（v/v））が反応の終了を示したとき、反応混合物を酢酸エチル50.0mlによって希釈し、セラライト545 10.0gに通して濾過し、得られた固体を酢酸エチル20.0mlによって洗浄し、濾液を減圧下室温において濃縮して、シロップ状残渣を得た。粗シロップ状物をジクロロメタン5.0mlに溶解し、シリカゲル

（100.0g）のカラム上に負荷し、最初に酢酸エチル：ヘキサン（1：3（v/v））混合物によって溶出して試薬残渣を除去し、次に酢酸エチル：ヘキサンの2：1（v/v）混合物によって溶出した。生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において乾燥して、化合物71〔Rf：0.40（ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5（v/v））〕447.0mg（0.24mmol）を67%収率で得た。

【0404】

【化302】



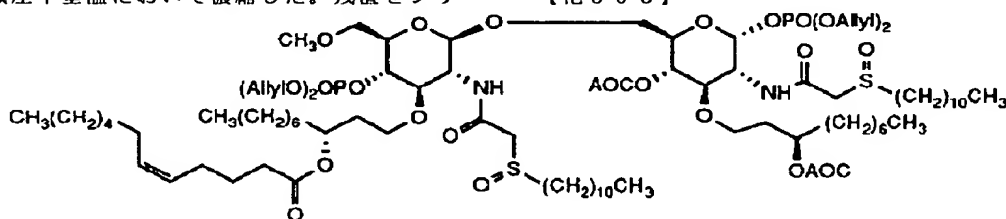
## 7.2

【0405】テフロン反応器中のアセトニトリル中6Mフッ化水素 6.0mlの電磁気攪拌溶液に、室温においてジクロロメタン2.3ml中に溶解した化合物71 447.0mg (0.24 mmol)を加えた。生ずる混合物を2時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20.0mlによって希釈し、ジクロロメタン100.0mlによって抽出した。有機層抽出物を最初に水20.0mlによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム25.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリ

カゲル(100.0g)カラム上で精製し、ジクロロメタン：メチルアルコール〔100：4 (v/v)〕によって溶出した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物72 [Rf: 0.37 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 404.0mg (0.23mmol)を96%収率で得た。

【0406】

【化303】



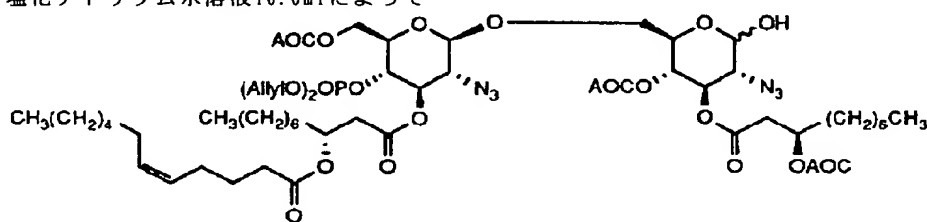
## 7.3

【0407】無水テトラヒドロフラン 1.0ml中の化合物72 20.0mg (0.011mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン中1.0Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミド12.5μl (0.012mmol)を窒素雰囲気下、-78℃において攪拌しながら徐々に加えた。5分後に、無水トルエン中0.5Mジアリルクロロホスフェート34.0μl (0.017mmol)を加え、10分間攪拌した。混合物を0℃に加熱し、さらに10分間攪拌し、氷酢酸40.0μlを加えて、反応を停止させた。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0ml中に注入し、ジクロロメタン50.0mlによって抽出した。有機層を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlによって

洗浄し、硫酸ナトリウム30.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣をシリカゲル(10.0g)カラム上で精製し、ジクロロメタン：メチルアルコール〔100：4 (v/v)〕の混合物によって溶出した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物73 [Rf: 0.29 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 15.0mg (0.008mmol)を69%収率で得た。

【0408】

【化304】



## 7.4

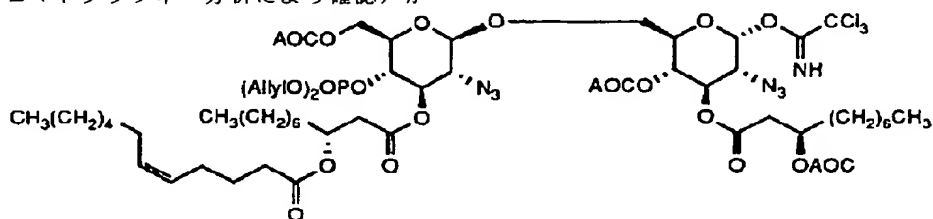
【0409】化合物24 (51.5mg ; 0.035mmol)をジクロロメタン1.0ml、*t*-ブチルアルコール 0.1ml及びpH 7.0リン酸塩緩衝液濃縮物0.1ml中に溶解した。この不均一混合物に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン100.0mg (0.43mmol)を加えた。混合物を暗所

において窒素雰囲気下で、薄層クロマトグラフィー分析〔ヘキサン：酢酸エチル、1：2 (v/v)〕が出発物質の完全な消耗を示すまで(約4時間)電磁気攪拌した。この時点において、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液2.0mlによって反応を停止させ、ジクロロメタン10.0ml



245

によって希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5.0ml 中に注入した。有機層を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液 5.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 5.0 g 上で乾燥し、濾過した。粗反応混合物をシリカゲル (10.0 g) カラムに直接負荷し、ジクロロメタン：メチルアルコール (98：2 (v/v)) によって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) か



## 7.5

【0411】トリクロロアセトニトリル 1.0ml 中の化合物 74 93.6mg (0.07mmol) の機械的攪拌溶液に、炭酸セシウム 58.0mg (0.175mmol) を窒素雰囲気下室温において加えた。1 時間後に、混合物をセライト 545 5.0 g に通して濾過し、濾過された固体をジクロロメタン 10.0ml によって洗浄し、一緒にした濾液を減圧下室温において濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲル (10.0 g) カラム上で精製し、最初にジクロロメタン：ジエチルエーテル (9：1 (v/v)) によって溶出して、試薬関連不

ら減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物 74 [Rf：0.36 (ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v))] 40.0mg (0.03mmol) を 87% 収率で得た。

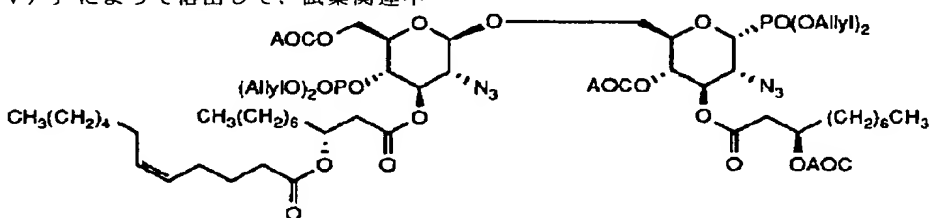
【0410】

【化305】

純物を除去し、次に酢酸エチルによって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物 75 [Rf：0.56 (ジクロロメタン：ジエチルエーテル、9：1 (v/v))] 43.2mg (0.029mmol) を 42% 収率で得た。

【0412】

【化306】



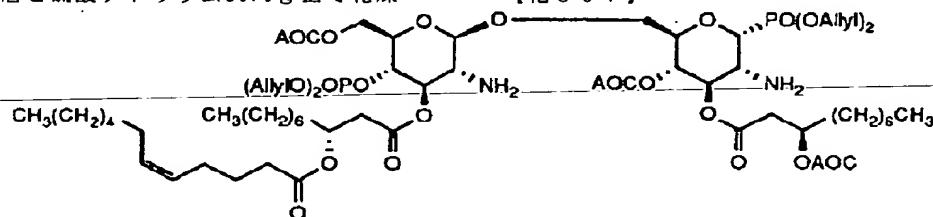
## 7.6

【0413】無水ジクロロメタン 2.0ml 中に溶解した、化合物 75 68.2mg (0.046mmol) とトリアルリルホスフィット (triallyl phosphite) (アルファ プロダクツ) 19.0 μl (0.092mmol) との混合物に、窒素雰囲気下 0℃において、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート 11.0 μl を加えた。0℃において 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1.0ml を加えて反応混合物の反応を停止させ、ジクロロメタン 50.0ml によっ

し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。シリカゲル (25.0 g) カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチルの 4：1 (v/v) 混合物で溶出し、生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析により確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させて、化合物 76 [Rf：0.45 (ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v))] 37.0mg (0.025mmol) を 30% 収率で得た。

【0414】

【化307】

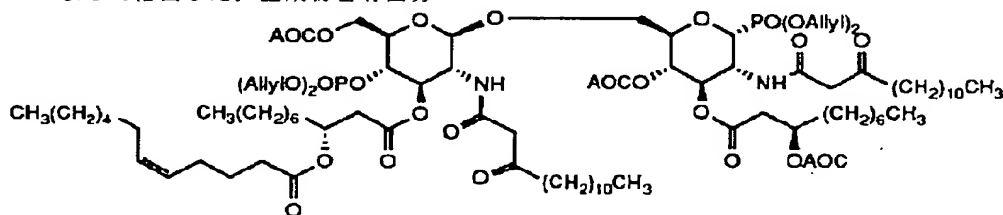


## 7.7

【0415】無水ジクロロメタン 0.5ml 中に溶解した化合物 76 37.0mg (0.025mmol) の電磁気攪拌溶液に、トリ

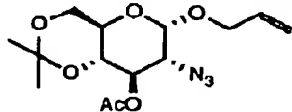
247

スーベンゼンチオール酸スズ (II) トリエチルアミン錯体42.0mg (0.076mmol)を加え、生ずる混合物を暗所、窒素雰囲気下室温において30分間攪拌した、この時に薄層クロマトグラフィー分析〔ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v)〕は出発物質の消耗を示した。反応混合物をシリカゲル (5.0 g) カラムに直接負荷し、最初にヘキサン：酢酸エチルの4：1 (v/v) 混合物によって溶出して、試薬副生成物を除去し、次に100%酢酸エチルによって溶出した。生成物含有画分



## 7.8

【0417】0℃の無水ジクロロメタン 0.5ml中の化合物7.7 31.9mg (0.23mmol)の電磁気攪拌溶液に、化合物D2 (下記参照) 18.0mg (0.92mmol)と1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド23.0mg (1.38mmol)とを加えた。30分後に、薄層クロマトグラフィー分析〔ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v)〕が反応の終了を示したときに、反応混合物を酢酸エチル10.0mlで希釈し、セライト545 1.0 gに通して濾過し、得られた固体を酢酸エチル 5.0mlによって洗浄し、濾液を減圧下室温において濃縮してシロップ状残渣を得た。粗シロップ状物をジクロロメタン 1.0mlに溶解し、シリカゲル (10.0 g) カラムに負荷し、最初に酢酸エチル：ヘキサンの1：4 (v/v) 混合物によって溶出して、試薬残渣



## 7.9a

【0420】無水ジクロロメタン50.0ml中に溶解した化合物10b 1.13 g (2.58mmol)とアリルアルコール500.0 μl (0.45mmol)との混合物に、微粉状AW-300 モレキュラーシーブ (molecular sieves) 1.0 gを加えた。室温における1時間の攪拌後に、混合物を-78℃に冷却し、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートの0.02 M ジクロロメタン溶液15.0mlを1時間にわたって加え

た。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlを加えて反応を停止させ、ジクロロメタン100.0mlによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム25.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。シリカゲル (100.0 g) カラム上で精製し、ヘキサン：酢酸エチルの4：1 (v/v) 混合物によって溶出し、生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) から

248

(薄層クロマトグラフィー分析により確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において30分間乾燥して、化合物7.7 [Rf: 0.42 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 31.9mg (0.023mmol)を90%収率で得た。これは次の合成反応への使用に適するものであった。

【0416】

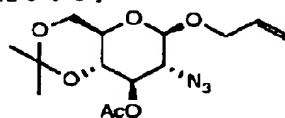
【化308】

を除去し、次に酢酸エチル：ヘキサンの1：2 (v/v) 混合物によって溶出した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、化合物7.8 [Rf: 0.48 (ジクロロメタン：メチルアルコール、95：5 (v/v))] 15.1mg (1.04mmol)を32%収率で得た。

【0418】リピドA類縁体B380-32を製造するために、化合物31の製造に関して一般的に上述したように、化合物7.8を脱保護し、生成物を類縁体B214-32に関して上述したように L-リジンと反応させた。

【0419】

【化309】

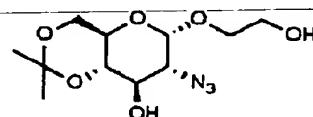


## 7.9b

溶剤を蒸発させて、純粋な化合物7.9b [Rf: 0.58 (ヘキサン：酢酸エチル、3：1 (v/v))] 380.0mg (0.85mmol)を33%収率で、及び化合物7.9a [Rf: 0.54 (ヘキサン：酢酸エチル、3：1 (v/v))] 143.0mg (0.34mmol)を13%収率で得た。

【0421】

【化310】



## 8.0

【0422】(10：1 (v/v)) アセトン：水 220.0

ml中の化合物79a 3.25 g (17.2mmol)の溶液に、最初に4-メチルモルホリン N-オキシド(アルドリッチケミカル社) 6.0 g (51.2mmol)を加え、次に四酸化オスミウム(アルドリッチ ケミカル社) 20.0mg (0.08mmol)を加えた。反応混合物を室温において2.5時間、光を遮断して攪拌した。次に、チオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液100.0mlの添加によって反応を停止させ、さらに1時間攪拌し、次にジクロロメタン200.0mlによって抽出した。有機層を最初に水100.0mlによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得た。

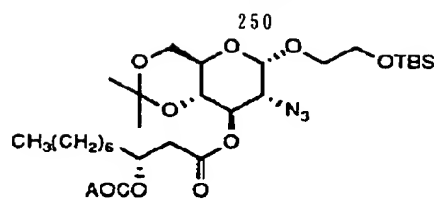
【0423】粗生成物をメチルアルコールと水の1:1(v/v)混合物200.0ml中に溶解した。生ずる溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(アルドリッチ ケミカル社) 6.0 g (28.1mmol)を0℃において激しく攪拌しながら加えた。1時間後に、反応をジクロロメタンによって希釈した。有機層を最初に水100.0mlによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、減圧下室温において濃縮して、再び黄色油状物として粗生成物を得た。

【0424】次に、粗生成物をメチルアルコール50.0ml中に溶解し、0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(アルドリッチ ケミカル社) 1.5 g (39.7mmol)を少量ずつ加えた。1時間後に、飽和塩化アンモニウム水溶液50.0mlの添加によって反応を停止させ、ジクロロメタン200.0mlによって抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム20.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、黄褐色油状物として粗生成物を得た。

【0425】次に、粗生成物をメチルアルコール50.0ml中に溶解し、ナトリウムメトキシド(sodium methoxide) 100.0 μl (25%, wt/wt)を加えた。2.5日後に、飽和塩化アンモニウム水溶液50.0mlの添加によって反応を停止させ、ジクロロメタン200.0mlによって抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲル(100.0 g)上でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、ヘキサンと酢酸エチルの1:1(v/v)混合物によって溶出して、化合物80(Rf:0.27(ヘキサン:酢酸エチル, 1:1(v/v))) 3.0 g (9.06mmol)を53%総収率で得た。

【0426】

【化311】

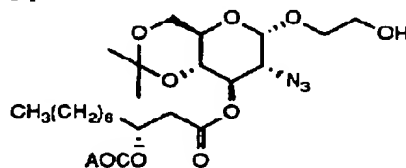


81

【0427】0℃の無水ジクロロメタン10.0ml中に溶解した化合物80 1.0 g (3.02mmol)の溶液に、イミダゾール411mg (6.04mmol)を添加し、次にt-ブチルジメチルシリルクロリド(t-butyl dimethylsilyl chloride) 0.55 g (3.62mmol)を添加した。30分間攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液10.0mlによって反応を停止させ、酢酸エチル100.0mlによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を無色油状物として得た。次に、粗生成物を無水ジクロロメタン30.0ml中に溶解し、0℃に冷却し、化合物A6 0.97 g (3.62mmol)を加え、次に1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド0.75 g (3.63mmol)と4-ジメチルアミノピリジン20mg (163.7 μmol)とを加えた。2時間後に、反応混合物を室温に加熱し、さらに2時間加熱し、飽和塩化アンモニウム水溶液50.0mlによって反応を停止させ、ジクロロメタン100.0mlによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において油状物になるまで濃縮した。粗油状物をシリカゲル(100.0 g)上でのカラムクロマトグラフィーによって精製し、酢酸エチルとヘキサンとの1:6(v/v)混合物によって溶出した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)を減圧下室温において蒸発させて化合物81(Rf:0.88(ヘキサン:酢酸エチル, 2:1(v/v))) 1.25 g (1.90mmol)を63%収率で得た。

【0428】

【化312】



82

【0429】室温において、無水テトラヒドロフラン4.0ml中に溶解した化合物81 11.2mg (17.0 μmol)の溶液に、最初に酢酸10 μl (173 μmol)を加え、次に固体テトラブチルアンモニウムフルオリド(tetrabutylammonium fluoride)(アルドリッチケミカル社) 20mg (76.5 μmol)を加えた。1時間後に、さらにテトラブチルアンモニウムフルオリド20mg (76.5 μmol)の追加量を加えた。反応を1時間攪拌し、次に飽和塩化アンモニウム水溶液2.0mlの添加によって反応を停止させ、酢酸エチル50.0mlによって抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶

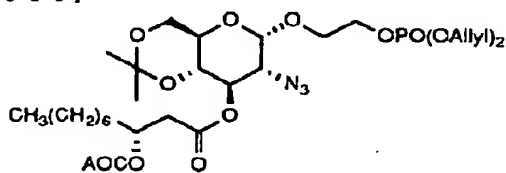
251

液20.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム10.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、化合物82

[Rf: 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル, 2: 1 (v/v))] 8.1mg (14.9  $\mu$ mol)を87%収率で得た。

【0430】

【化313】

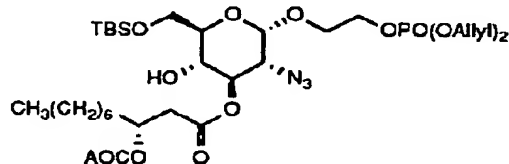


83

【0431】0℃の無水ジクロロメタン1.0ml中に溶解した化合物82 8.1mg (14.9  $\mu$ mol)の溶液に、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン(bis(allyloxy)(diisopropylamino)phosphine)7.4mg (30.2  $\mu$ mol)を加え、次に1H-テトラゾール6.5mg (92.8  $\mu$ mol)を加えた。30分後に、反応混合物を室温に温め、ビス(アリルオキシ)(ジイソプロピルアミノ)ホスフィン7.4mg (30.2mmol)の追加量を加え、混合物をさらに30分間攪拌した。次に、混合物を-78℃に冷却し、無水ジクロロメタン300.0  $\mu$ l中に溶解した3-クロロペロキシ安息香酸(3-chloroperoxybenzoic acid)6.6mg (38.2  $\mu$ mol)の溶液を加え、生ずる混合物を10分間攪拌した。次に、反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の1:1(v/v)混合物2.0mlを添加して反応を停止させた。生ずる混合物を室温まで加熱し、ジクロロメタン10.0mlによって抽出した。有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液5.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム5.0g上で乾燥した。乾燥抽出物を濾過し、減圧下室温において濃縮し、化合物83 [Rf: 0.28 (ヘキサン: 酢酸エチル, 1: 1 (v/v))] 8.9mg (12.6  $\mu$ mol)を85%収率で得た。

【0432】

【化314】



84

【0433】氷酢酸と水の1:1(v/v)混合物100.0mlに溶解した化合物83 0.82g (1.165mmol)の溶液を室温において8時間攪拌した。次に、反応混合物を減圧下室温において濃縮した。生ずる油状物をトルエン50.0mlに溶解し、加えたトルエンを減圧下室温において共沸蒸留除去して、乾燥した。

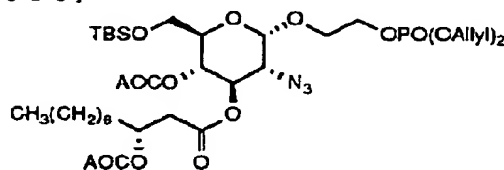
【0434】粗油状物を次に無水ジクロロメタン20.0ml中に溶解し、0℃に冷却し、油状物にイミダゾール 1.0

252

g (14.7mmol)を加え、次にtert-ブチルジメチルシリルクロリド 0.2g (1.3mmol)を加えた。30分間攪拌した後に、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液20.0mlを添加して反応を停止させ、酢酸エチル100.0mlによって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム20.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を無色油状物として得た。粗油状物をシリカゲル(100.0g)カラム上で精製し、ヘキサン: 酢酸エチルの2: 1(v/v)混合物によって溶出した。生成物含有画分を減圧下室温において濃縮して、化合物84 0.65g (0.835mmol)を72%収率で得た。

【0435】

【化315】

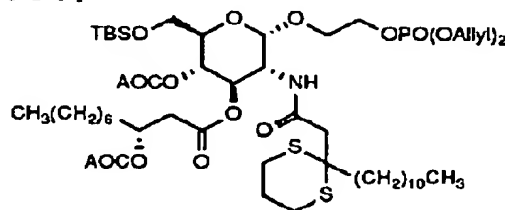


85

【0436】無水トルエン10.0ml中に溶解した化合物84 0.58g (0.746mmol)の溶液を0℃に冷却し、次に無水ピリジン 1.0ml (12.4mmol)を加え、次にトルエン中ホスゲンの1.93M溶液1.0ml (1.93mmol)を加えた。生ずる混合物を30分間攪拌し、次にアリルアルコール400.0  $\mu$ l (5.88mmol)を加えた。室温においてさらに30分間攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液 5.0mlを加えた。次に、混合物をジクロロメタン50.0mlによって抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム10.0g上で乾燥し、濾過し減圧下室温において濃縮して、化合物85 [Rf: 0.85 (ジクロロメタン: ジエチルエーテル, 4: 1 (v/v))] 0.7g (0.81mmol)を得た。

【0437】

【化316】



86

【0438】無水ジクロロメタン 5.0ml中に溶解した化合物85 0.60g (0.696mmol)の溶液に、トリス-ベンゼンチオール酸スズ(II) トリエチルアミン錯体(tris(benzene-1-thiolate)triethylamine complex) 0.5g (1.1mmol)を加えた。5分間攪拌した後に、さらにトリス-ベンゼンチオール酸スズ(II) トリエチルアミン錯体 0.5g (1.1mmol)を加え、混合物をさらに5分間攪拌した。次に、反応を直接短シリカゲル(20.0g)カラム

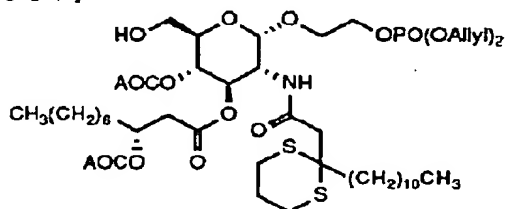
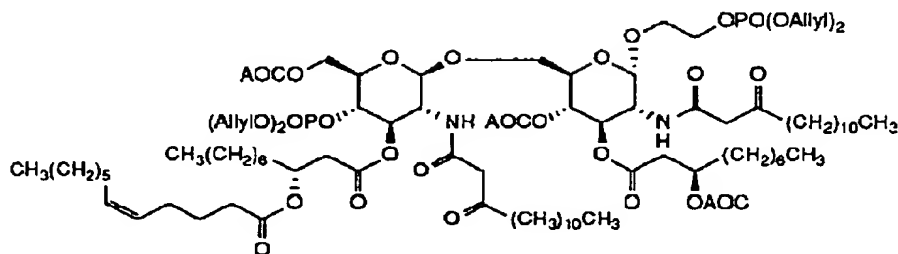
253

に塗布し、4 : 1 (v/v) ヘキサン : 酢酸エチルで最初に溶出し、次に 1 : 19 (v/v) メチルアルコール : ジクロロメタンによって溶出して、粗アミンを得た。

【0439】粗アミンを無水ジクロロメタン 3.0ml 中に溶解し、0℃に冷却し、化合物88 290mg (0.872mmol)を加え、次に 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 200.0mg (0.969mmol)を加えた。1時間後に、反応混合物を室温まで温度上昇させ、さらに2時間攪拌し、ヘキサン10.0mlによって希釈し、濾過し、減圧下室温において濃縮して油状物を得た。シリカゲル (100.0 g) カラム上で精製し、ヘキサン : 酢酸エチルの 8 : 1 (v/v) 混合物によって溶出して化合物86 380mg (0.330mmol)を得た。

【0440】

【化317】

8790

【0443】アセトニトリル (1.5ml) と水 (100 μl) との混合物中、化合物89 (102.5mg、48.6 μmol) の攪拌した室温懸濁液に酸化第二水銀 (96mg、443 μmol) と塩化第二水銀 (61mg、224 μmol) を加えた。1時間後に、混合物をメチルアルコール : ジクロロメタンの 1 : 1 (v/v) 混合物で希釈して沈殿を生じさせた。混合物をセライト545で濾過し、濾液を回収し、硫化水素を1時間 40 にわたりそれに通してバブルさせた。混合物を再び濾過し、一緒にした濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液によって乾燥し、硫

254

【0441】テフロン反応器に含まれるアセトニトリル 30.0ml 中に溶解した6Mフッ化水素3.0mlの溶液に、0℃においてアセトニトリル 2.0ml 中に溶解した化合物86 300.5mg (0.261mmol)の溶液を滴下した。1時間攪拌した後に、反応混合物を飽和炭化水素ナトリウム水溶液100.0ml 中に注入し、ジクロロメタン100.0ml で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム10.0g上で乾燥し、濾過し、室温減圧下で油状物になるまで濃縮した。ヘキサン : 酢酸エチルの 1 : 1 (v/v) 混合物で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製によって、化合物87 200mg (0.193mmol) を得た。化合物88と89は、化合物33と34の合成に関して上述した一般方法によって合成した。

【0442】

【化318】

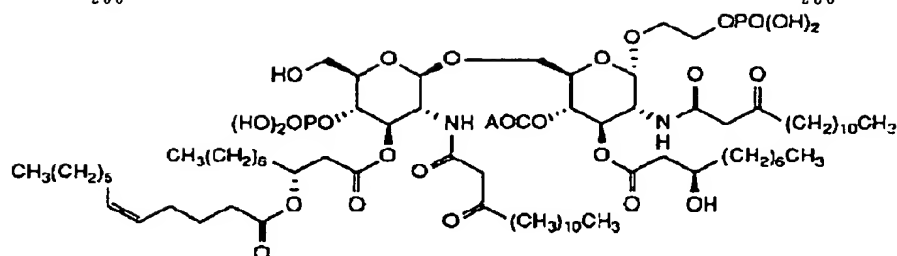
酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で油状物になるまで濃縮した。油状物は、シリカゲルカラム (10.0 g) に直接塗布し、メチルアルコール : クロロホルム 1 : 19 (v/v) で溶出し、次に 1 : 4 (v/v) ヘキサン : 酢酸エチルによって溶出せしめて、第2シリカゲルカラム (10.0 g) クロマトグラフィーによって精製した。化合物90 54.5mg (28.3 μmol) が得られた。

【0444】

【化319】

255

256

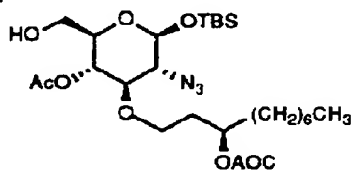


## 9.1

【0445】化合物90 (37.5mg, 19.5  $\mu$ mol) を暗所において窒素雰囲気下で10 : 1 (v/v) テトラヒドロフラン : 96% 蟻酸に溶解し、溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) とトリフェニルホスフィンを添加した。反応は、化合物30 (方法a) に関して一般的に上述したように実施し、遊離酸として化合物91 15.0mg (9.91  $\mu$ mol) を得た。リポド A 類縁体B377-34 を生成するために、化合物91を、類縁体B214-32に関して一般的に上述したように L-リジン (L-Lysine) と反応させた。

【0446】

【化320】

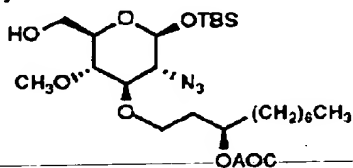


## 9.2

【0447】化合物54をはじめに無水酢酸 : ピリジンの 1 : 1 (v/v) 混合物及び触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加える標準状態でアシル化した。反応は室温で行った。真空下、室温で過剰のアシル化試薬を蒸発して、粗 4 位アシル化生成物を得た。この生成物は、これ以上のいかなる精製もせず次の変換に用いた。粗 4 位アシル化生成物は、化合物55の56への変換に関して一般的に上述した合成及び精製工程を実施し、化合物92 {Rf : 0.23 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]} を得た。

【0448】

【化321】



## 9.3

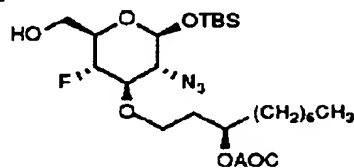
【0449】化合物47を、メチル化し、シリル化試薬として、t-ブチルクロロジメチルシランを用いる以外は上述したような処理を行った。それから、分離された 4-メチル化 6-シリル化生成物の 2.2 g (2.8  $\mu$ mol) 量を、アセトンと水の 9 : 1 (v/v) 混合物 20.0ml 中

10 に溶解した。この混合物中に、0.7 g (5.7  $\mu$ mol) の 4-メチルモルホリン N-オキシドと 10.0mg (0.04  $\mu$ mol) の四酸化オスミウムを加えた。得られた反応混合物を 2.5 時間攪拌した。次にチオ硫酸ナトリウムの飽和水溶液 100.0 ml の添加によって反応を停止させ、ジクロロメタン 100.0ml によって抽出した。有機層を硫酸ナトリウム 20.0 g 上で乾燥し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得た。

【0450】前記工程で得られた粗生成物を 20.0ml のメチルアルコール中に溶解し、2.0 g 炭酸カリウムと共に 20 25 分間攪拌した。その後、反応混合物を 100.0 ml のジクロロメタンによって希釈し、10.0 g のセライトを通して濾過し、そして 0.1N の塩酸 100.0 ml で洗浄した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液 25.0ml によって洗浄し、硫酸ナトリウム 30.0 g 上で乾燥し、減圧下室温において濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた生成物を 200.0 g のシリカゲル上で、ヘキサン : 酢酸エチルの 9 : 1 (v/v) 混合物で溶出することによって精製した。目的化合物が 80% 収率 {Rf : 0.46 [ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1 (v/v)]} で得られた。上記で得られた中間体は、化合物45の52への変換に関して一般的に上述した合成工程、続く化合物55の56への変換に関して一般的に上述した合成工程を実施し、最終的な目的中間体である化合物93 {Rf : 0.33 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]} を得た。

【0451】

【化322】



## 9.4

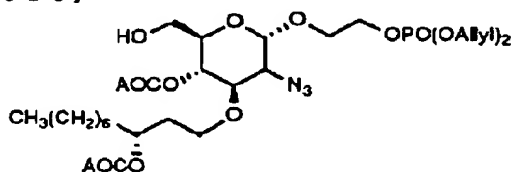
【0452】3,4,6-トリアセトキシガラクトース (フランスティール ラボラトリー社) に対して、化合物7の9への変換に関して一般的に上述した合成工程を実施した。その後、得られた生成物を、化合物36に関して一般的に上述したようなアノメリックな位置で保護した。この生成物を 3-, 4-及び 6-アセト保護基の脱離のための処理及び続く 4 及び 6 位のアセトニドによる保護を、化合物36及び5の合成に関して一般的に上述し

た方法でそれぞれ行った。この生成物は次に、化合物37の45への製造に関して一般的に上述した合成工程、続く化合物45の54への合成について上述した合成工程を実施した。

【0453】この生成物の10.5 g (15.6 mmol) 量を窒素下、室温で500 mlの無水ジクロロメタンに溶解し、18.6 ml (140.7 mmol) の2,4,6-コリジン(アルドリッヒケミカル社)を加えた。次にこの混合物に、120.0 ml無水ジクロロメタン中に溶解した4.8 ml (36.3 mmol) のジエチルアミノ硫酸トリフルオライド(アルドリッヒケミカル社)溶液を、1.5時間かけて滴下した。得られた混合物を2時間以上攪拌し、100 mlの無水メタノールを添加することによって反応を停止させた。次に反応混合物を200 mlの飽和炭酸水素ナトリウム溶液中に注ぎ、500 mlのジクロロメタンで抽出した。その後、有機層を200 mlの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、100 gの硫酸ナトリウム上で乾燥した。粗生成物は500 gのシリカゲル上で、ヘキサン：酢酸エチルの10：1 (v/v) 混合物で溶出することによって精製し、目的の4位フルオリネート化生成物を65%収率 {Rf: 0.77 [ヘキサン：酢酸エチル、10：1 (v/v)]} で得た。その後、この生成物に対して、化合物55の56への製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、化合物94 {Rf: 0.78 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]} を好収率で得た。

【0454】

【化323】

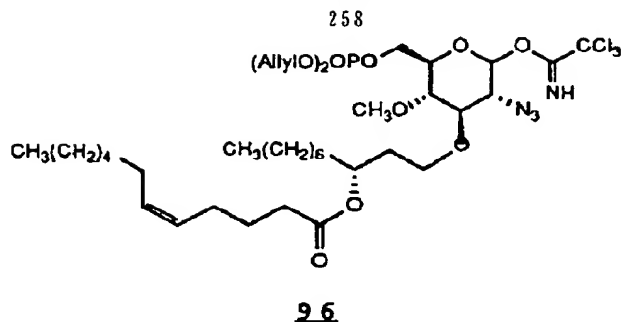


95

【0455】化合物80を、化合物54の合成に関して上述したシリル化条件を用いて処理し、続いて化合物45の合成に関して上述した条件を用いる側鎖A10 (下記参照) のアルキル化によって化合物95を得た。次にアルキル化生成物に対して、化合物80の85への製造に関して一般的に上述した合成工程、続く化合物86の87への製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、中間体化合物95 {Rf: 0.09 [ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)]} を得た。

【0456】

【化324】

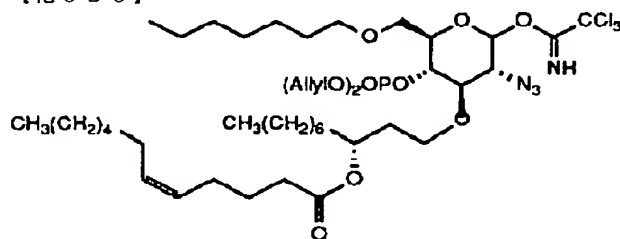


96

10 【0457】化合物47を、メチル化し、シリル化試薬として、t-ブチルクロロジメチルシランを用いる以外は上述したような処理を行った。それから、分離された4-メチル化-6-シリル化生成物に対して、化合物55から56の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、続いて化合物49の合成に関して上述した方法によってフリーの6位のフォスホリル化を行った。この生成物はそれから、化合物51Aと51B (化合物50を経て化合物49から) の合成に関して上述した連続した2つの工程によって目的とする中間体化合物96 (αβ混合物として) に変換した。化合物96 (αβ混合物) {Rf: 0.50及び0.83 [ヘキサン：酢酸エチル、1：1 (v/v)]}。

【0458】

【化325】



97

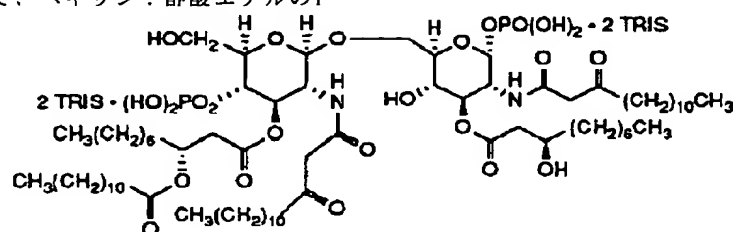
【0459】中間体化合物97を、以下に示す方法で化合物47から合成した。2.0 g (3.1 mmol) の化合物47、1.0 gの粉末状300AW モレキュラーシーブ、300.0 mg (1.29 mmol) の(±)-10-ショウノウスルホン酸、1.0 g (8.7 mmol) のヘプタアルデヒド及び6.0 mlの無水トルエンを窒素下、45分間室温で攪拌した。その後、反応混合物を50.0 mlのジクロロメタンで希釈し、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20.0 mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液20 mlで洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム30.0 g上で乾燥し、減圧下室温において溶媒を除去した。そして得られた粗生成物を200.0 gのシリカゲル上で、1.0 リットルのヘキサン、続く1 リットルのヘキサン：酢酸エチルの99：1 (v/v) 混合物、最後に1 リットルのヘキサン：酢酸エチルの97：1 (v/v) 混合物で溶出することにより精製した。目的生成物を、85%収率 (1.96 g、2.6 mmol)、Rf: 0.47 [ヘキサン：酢酸エチル、19：1 (v/v)] で得た。

【0460】上記で得られた生成物を一晩真空乾燥し、10.0mlの無水ジクロロメタンに溶解した。この混合物に、先ず、625.0  $\mu$ l (3.9 mmol) のトリエチルシラン (アルドリッチ ケミカル社) を加え、次に2.8 ml (2.8 mmol) の1.0 M 塩化チタニウム(IV) ジクロロメタン溶液 (アルドリッチ ケミカル社) を窒素下、室温で5分間で加えた。それから反応混合物を50.0mlのジクロロメタンで希釈し、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50 mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液20mlで洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウム10.0 g上で乾燥し、減圧下室温において溶媒を除去した。そして得られた粗生成物を200.0 gのシリカゲル上で、ヘキサン：酢酸エチルの1

9：1 (v/v) 混合物で溶出することにより精製した。目的生成物を、74%収率 (1.4 g、1.9 mmol)、Rf：0.14 [ヘキサン：酢酸エチル、19：1 (v/v)] で得た。次に、この6位アルキル化生成物に対して、化合物57A (58及び59を経て) から化合物60A及び60Bへの3段階合成変換に関して一般的に上述した合成工程を実施し、化合物97 ( $\alpha$   $\beta$  混合物として) {Rf：0.55及び0.67 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]} を類似の収率で得た。

【0461】

【化326】



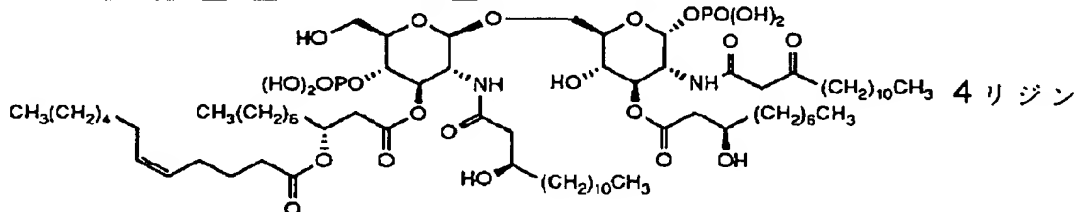
類縁体 B235

【0462】化合物12を最初に化合物A25と (化合物13の合成に関して一般的に上述したように) 反応させ、得られた生成物に対して、化合物13-23の製造に関して一般的に上述した連続的合成工程を実施した。得られた $\alpha$ -異性体生成物を次に化合物17と反応させ (化合物24の合成に関して一般的に上述したように)、得られた生成物に対して、化合物25、32-34、30 (方法b) 及び31の

製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リビドA類縁体B235-32は、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物にL-リジンを反応させて得た。B214-31に関して上述したように、遊離酸生成物にトリス (Tris) を反応させて類縁体B235-31を得た。

【0463】

【化327】



類縁体 B272

【0464】化合物12を化合物A6と反応させ (化合物18の合成に関して一般的に上述したように)、得られた生成物に対して、化合物19-23の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた $\alpha$ -異性体生成物を化合物17と反応させ (化合物24の合成に関して一般的に上述したように)、得られた生成物に対して、化合物25-30 (方法 (procedure) a) の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。但し、化合物26を最初にアリルカーボネート保護側鎖 (出

発物質としてC4を用いて側鎖A4-A6に関して以下に述べるように製造) の1当量 (one equivalent) と反応させ、次にC6と縮合させた。得られた生成物を次に、化合物31の合成に関して一般的に上述したように脱保護した。類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物にL-リジンと反応させてリビドA類縁体B272-32を得た。

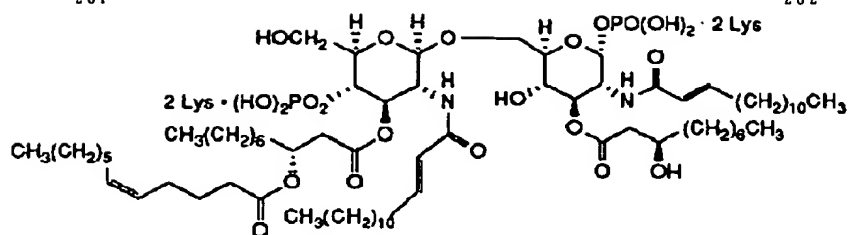
【0465】

【化328】



261

262

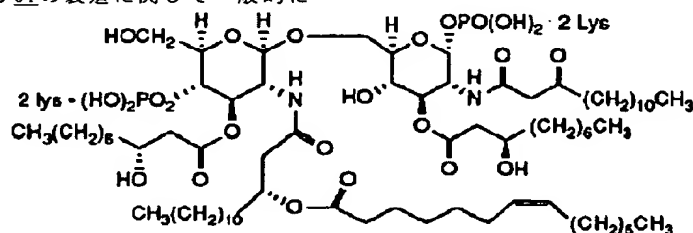
類 縁 体 B286

【 0 4 6 6 】 化合物25を、化合物26の合成に関して一般的に上述したように E-2-テトラデセン酸 (E-2-tetradecenoic acid) [ミムラ (Mimura) 等、ジェイ・ファーマコバイオーダイナ (J Pharmacobio - Dyn), 1983, 6 (8) : 527, 1983 に記載] と反応させ、得られた生成物に対して、化合物27, 28及び31の製造に関して一般的に

10 上述した合成工程を連続的に実施した。類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させてリポド A 類縁体B286-32を得た。

【 0 4 6 7 】

【 化 3 2 9 】

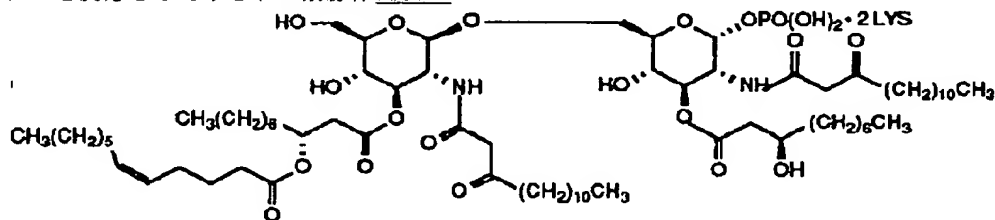
類 縁 体 B287

【 0 4 6 8 】 化合物26の製造に関して一般的に上述したような選択的縮合により化合物25を最初に化合物C6と次に化合物H1 (下記を参照) と反応させ、得られた生成物に対し、化合物27-30 (方法 (procedure) a) 及び31の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸 30 生成物と L-リジンを反応させてリポド A 類縁体B287-

32を得た。化合物H1は、B6に関して一般的に述べたように、化合物C4を、それ自体化合物B4の製造に用いた方法と同じ一般方法によって製造された 7-7-テトラデセン酸と縮合させることによって製造した。

【 0 4 6 9 】

【 化 3 3 0 】

類 縁 体 B288

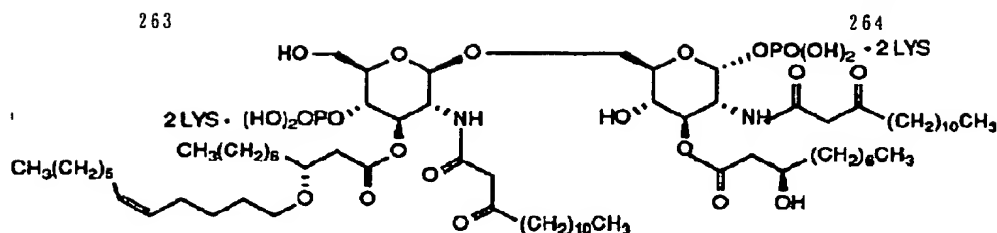
【 0 4 7 0 】 化合物H2 (下記) を化合物I1と反応させ (化合物24の合成に関して一般的に上述したように)、得られた生成物に対し、化合物25-31の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リポド A 類縁体B288-32は、類縁体B214-32 に関して上述したように、遊離酸生成物を L-リジンと反応させて得た。

【 0 4 7 1 】 化合物H2は、(23A の) アリルオキシによって保護されたホスフェート基 (allyloxy-protected ph 50

osphate group) がアリルオキシカーボネートによって保護されたヒドロキシル基 (H2) で置き換えられていることを除いて、その構造は化合物23A と同じであるが、化合物H2は、本質的に化合物23A に関して上述した通りに、製造した。

【 0 4 7 2 】

【 化 3 3 1 】



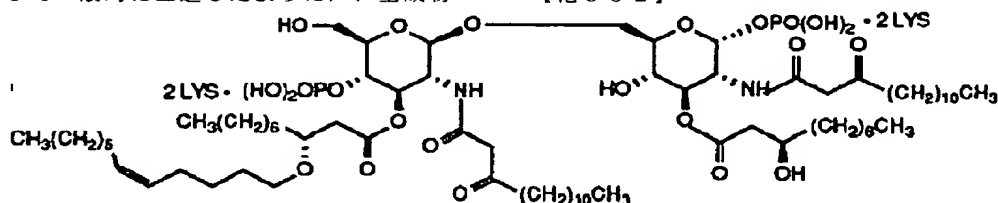
### 類 縁 体 B294

【0473】化合物12を、化合物18について一般的に上述したような方法で化合物A17（下記を参照）と反応させ、得られた生成物に対して化合物19-23の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られたα-異性体生成物を次に化合物17と反応させ（化合物24の製造に関して一般的に上述したように）、生成物

10 に対し、化合物25-31の製造に関して一般的に上述した連続的合成工程を実施した。遊離酸生成物を、類縁体B214-32に関して上述したように、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体B294-32を得た。

【0474】

【化332】



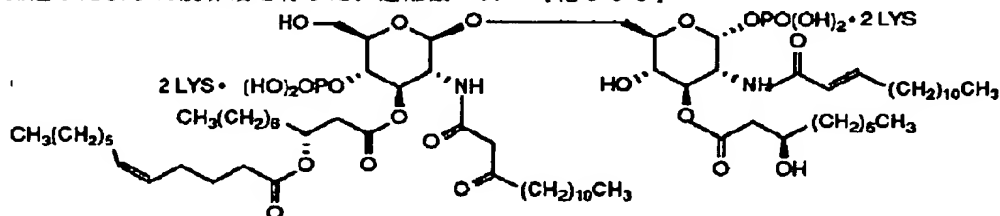
### 類 縁 体 B300

【0475】化合物12を、化合物18の合成に関して一般的に上述した方法で化合物A17（下記参照）と反応させた。得られた生成物に対し化合物19-29の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、次に化合物31に関して一般的に上述したように脱保護を行った。遊離酸

生成物を、類縁体B214-32に関して上述したように、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体B300-32を得た。

【0476】

【化333】



### 類 縁 体 B313

【0477】化合物25を最初に E-2-テトラデセン酸（ミムラ（Mimura）等、ジェイ・ファーマコバイオダイ 40 ン（J Pharmacobio - Dyn），6(8)：527，1983）と、次に選択的縮合によって化合物C5と（化合物26に関して一般的に上述したように）反応させ、得られた生成物に対し、次に化合物27、28及び31の製造に関して一般的に上

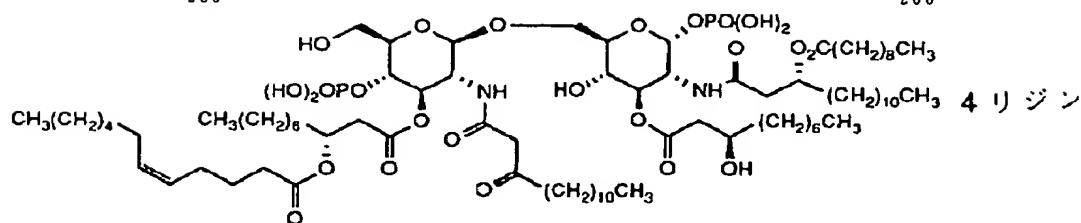
述した合成工程を連続的に実施した。遊離酸生成物を、類縁体B214-32に関して上述したように、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体B313-32を得た。

【0478】

【化334】

265

266



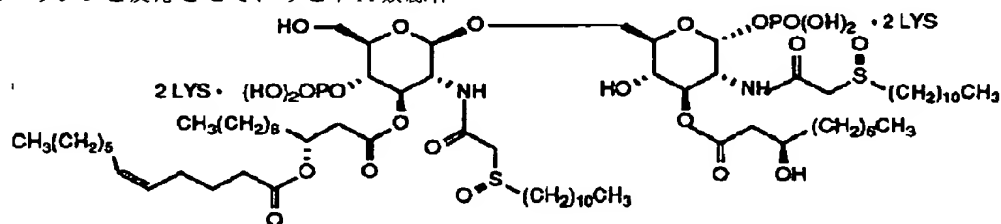
### 類縁体 B314

【0479】化合物25を、最初に化合物H3と（選択的縮合によって）、次に化合物26の合成に関して一般的に上述したように選択的縮合によって化合物C6（下記参照）と反応させ、得られた生成物に対して、化合物27-31に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。遊離酸生成物を、類縁体B214-32に関して一般的に上述したように、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体

B314-32を得た。化合物H3は、化合物B6に関して一般的に下記に述べたように製造した。但し、化合物C4はデカン酸 (decanoic acid) （アルドリッチ ケミ社）と縮合させた。

【0480】

【化335】



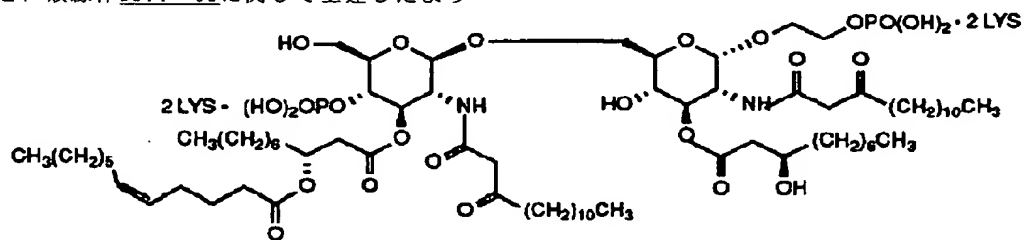
### 類縁体 B318

【0481】化合物25を、化合物26の合成に関して一般的に上述したようにE3とE5のラセミ体混合物と反応させ、得られた生成物に対し、化合物27, 28, 31の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。遊離酸生成物を、類縁体B214-32に関して上述したよう

に、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体B318-32を得た。

【0482】

【化336】



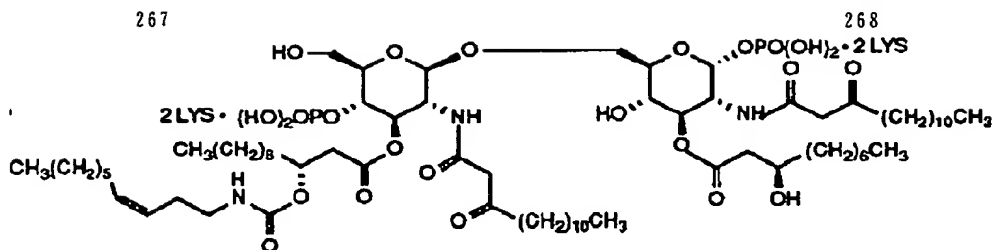
### 類縁体 B377

【0483】化合物23Aを、化合物24の合成に関して一般的に上述したように化合物87と反応させた。次に、得られた生成物に対し、最初に化合物32-34, 30（方法 (procedure) b）及び31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、次に化合物31に関して一般的に上述したように脱保護を行った。遊離酸生成

物を、類縁体B214-32に関して一般的に上述したように、L-リジンと反応させて、リポドA類縁体B377-34を得た。ただし、ジリジン (dilysine) （テトラリジンではなく）塩が得られた。

【0484】

【化337】



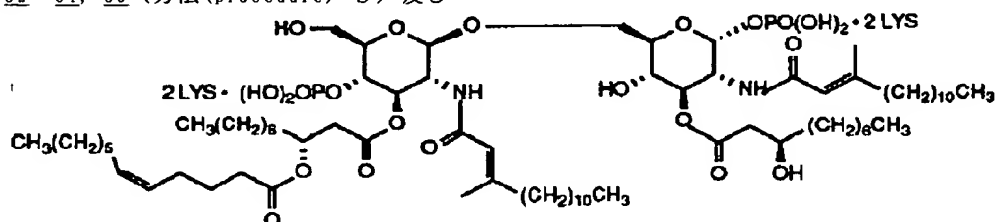
### 類縁体 B379

【0485】化合物12を、化合物18の製造に関して一般的に上述したように化合物A23（下記参照）と反応させ、得られた生成物に対し、化合物19-23の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた $\alpha$ -異性体生成物を次に化合物24の合成に関して一般的に上述したように化合物17と反応させ、その生成物に対し、化合物32-34, 30（方法(procedure) b）及び

31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リビドA類縁体B379-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0486】

【化338】



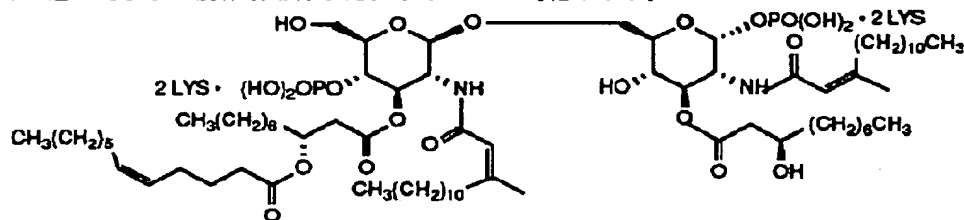
### 類縁体 B385

【0487】化合物25を、化合物26に関して一般的に上述したように化合物A30（下記）と反応させた。得られた生成物に対し、最初に化合物27と28の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施し、次に化合物31の製造に関して上述したように脱保護を行った。リビ

ドA類縁体B385-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0488】

【化339】



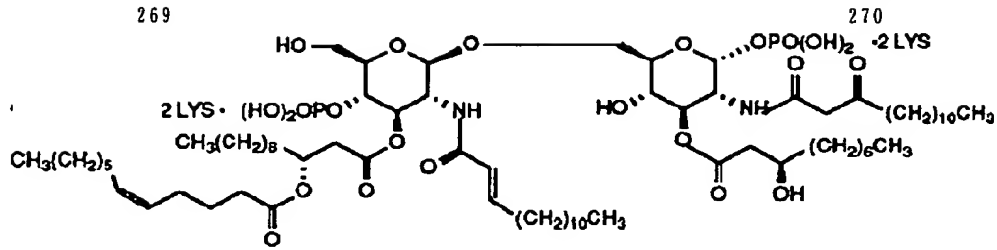
### 類縁体 B387

【0489】化合物25を、最初に化合物26に関して一般的に上述したように化合物A31（下記）と反応させた。得られた生成物に対し、化合物27と28の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施し、次に化合物31の製造に関して上述したように脱保護を行った。リビ

ドA類縁体B387-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0490】

【化340】



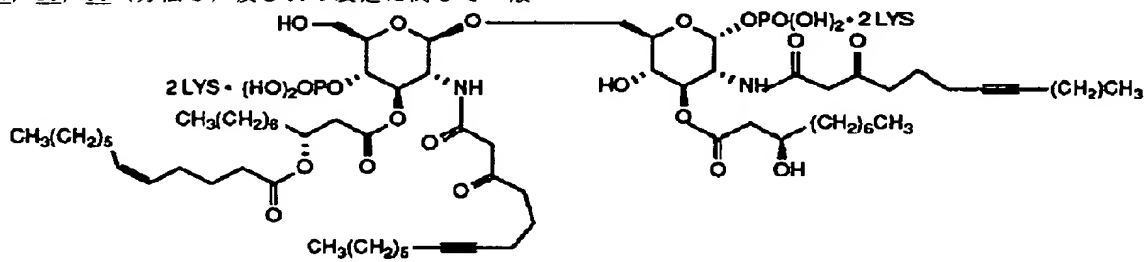
### 類 縁 体 B388

【 0 4 9 1 】 化合物25を、最初に化合物26の合成に関して一般的に上述したように、化合物28と、次に E-2-テトラデセン酸〔ミムラ (Minura) 等、ジェイ・ファーマコバイオダイナ (J. Pharmacobio Dyn), 6 (8) : 527, 1983 に記載〕と反応させた。得られた生成物に対し、化合物27, 28, 30 (方法 b) 及び31の製造に関して一般

的に上述した合成工程を連続的に実施した。リポド A 類縁体 B388-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【 0 4 9 2 】

【 化 3 4 1 】



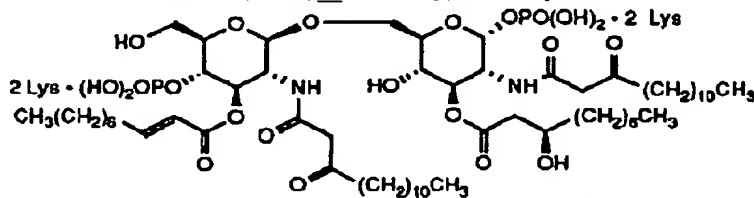
### 類 縁 体 B398

【 0 4 9 3 】 化合物25を、化合物32の合成に関して一般的に上述したように、化合物32と反応させた。得られた生成物に対し、最初に化合物33と34の製造に関して一般 30 的に上述した合成工程を連続的に実施し、次に化合物30 (方法 (procedure) b) の製造に関して上述した方法でオキシチオラン (oxythiolane) 基を脱保護し、化合物31

に関して上述した方法でホスフェート基とヒドロキシル基の脱保護を行った。リポド A 類縁体 B398-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【 0 4 9 4 】

【 化 3 4 2 】



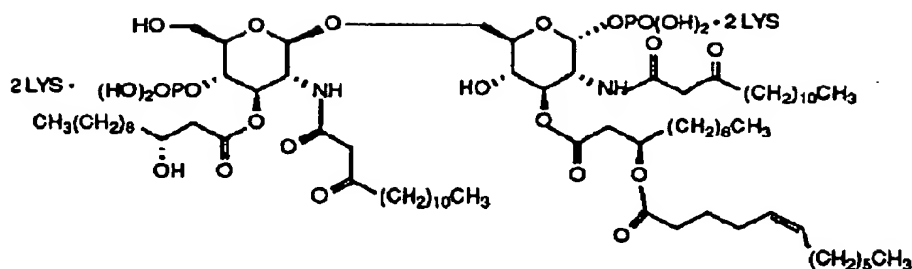
### 類 縁 体 B400

【 0 4 9 5 】 化合物12を、最初に、化合物18の合成に関して一般的に上述したように、トランス-2-デセン酸 (ランガスター シンセシス社) と反応させ、得られた生成物に対し、化合物19-23の製造に関して一般的に上述した合成方法を連続的に実施した。得られた α-異性体生成物を次に化合物17 (化合物24の製造に関して一般的に上述したように) と反応させ、その生成物に対し、化合物25の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。得られた生成物を次に、化合物32の合成に関し

て一般的に上述したように反応させ、得られた生成物に対し、化合物33, 34及び30 (方法 b (procedure) ) (この順序で) の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、化合物31の製造に関して一般的に上述したように、ホスフェート基とヒドロキシル基の脱保護を行った。リポド A 類縁体 B400-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【 0 4 9 6 】

【化 3 4 3】



### 類 縁 体 B406

【0497】化合物12を化合物A6と反応させ（化合物18の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物19-23の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。このα-異性体生成物をH12Aと名付けた。化合物12を、化合物13の合成に関して一般的に上述したように、H1（化合物B287の製造を参照）と反応させ、この生成物に対し、最初に、化合物19の製造に関して一般的に上述した合成工程を、次に化合物15-17（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。この生成物をH13と名付けた。

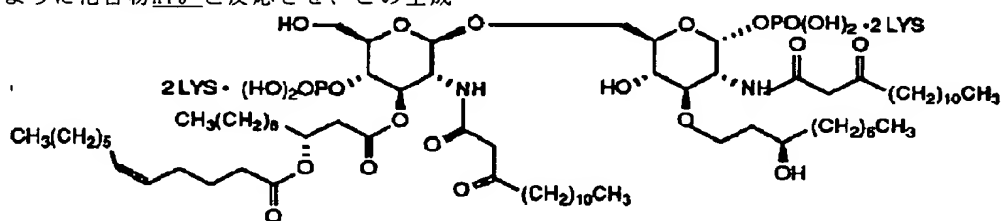
【0498】化合物H12Aを、化合物24の製造に関して一般的に上述したように化合物H13と反応させ、この生成

物に対し、最初に化合物25の製造に関して一般的に上述した合成工程を、次に化合物32-34（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。最後に、この生成物のジチアン(dithiane)基を、化合物30（方法(procedure) b）に関して上述したように脱保護を行い、ホスフェート基とヒドロキシル基とを、化合物31の合成に関して一般的に上述したように脱保護した。

20 リピドA類縁体B406-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離体生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0499】

【化 3 4 4】



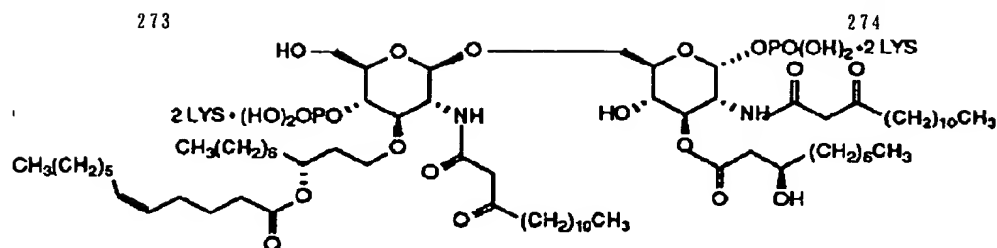
### 類 縁 体 B410

【0500】化合物53を、最初に化合物23Aと反応させ（化合物40の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物41-44の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた生成物を、次に化合物30（方法(procedure) b）の製造に関して一般的に上述したようにホスホリル化させ、化

合物31の製造に関して一般的に上述したようにホスフェート基とヒドロキシル基の脱保護を行った。リピドA類縁体B410-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0501】

【化 3 4 5】



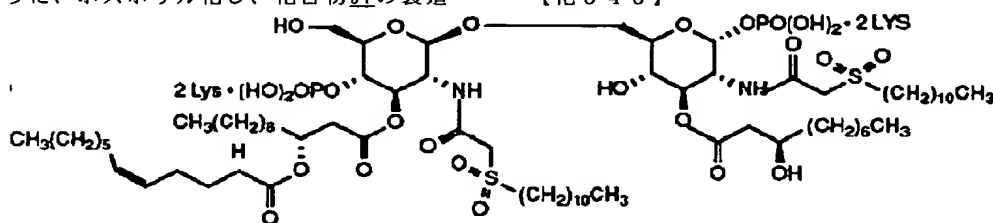
### 類縁体 B415

【0502】化合物31Aを最初に化合物39と反応させ（化合物40の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物41～44の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた生成物を次に、化合物30（方法b）の製造に関して一般的に上述したように、ホスホリル化し、化合物31の製造

に関して一般的に上述したようにホスフェート基とヒドロキシル基とを脱保護した。リピドA類縁体B415-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【0503】

【化346】



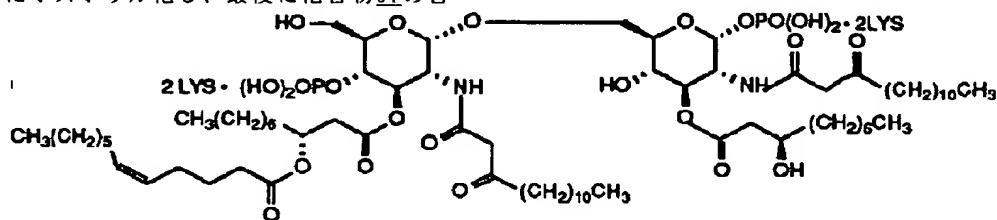
### 類縁体 B425

【0504】化合物42を、化合物43の製造に関して一般的に上述したように、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド及びE1と反応させ、得られた生成物に対し、最初に化合物44の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施し、次に化合物30（方法b）の製造に関して一般的に上述したようにホスホリル化し、最後に化合物31の合

成に関して一般的に上述したように脱保護した。類縁体B425-32を次に類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【0505】

【化347】



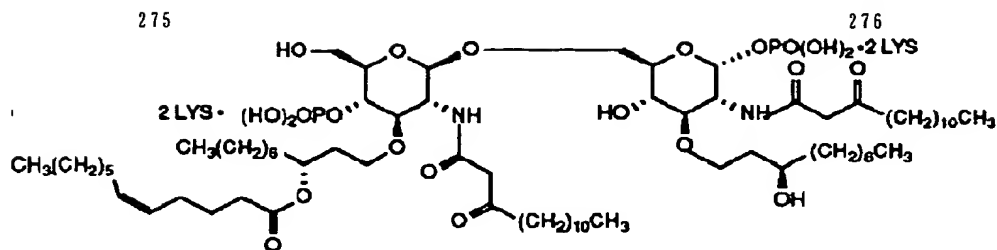
### 類縁体 B426

【0506】化合物40（上記）を生じる合成反応の少量アノマー・グリコシド化生成物に対し、最初に、化合物41～44の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施し、化合物30（方法c）に関して一般的に上述したように、ホスホリル化し、化合物31に関して一般的

に上述したように脱保護した。次に類縁体B426-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【0507】

【化348】



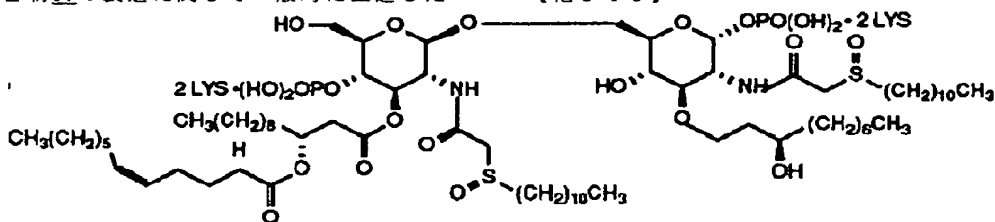
### 類 縁 体 B427

【0508】化合物51Aを最初に化合物56と反応させ（化合物65の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物66-69の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた生成物を次に化合物31の製造に関して一般的に上述した

ように、脱保護した。リピドA類縁体B427-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0509】

【化349】



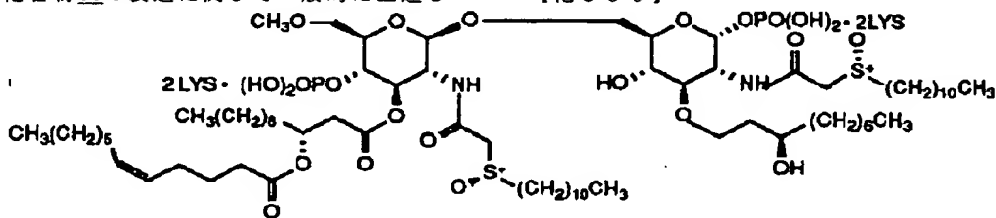
### 類 縁 体 B442

【0510】化合物56を最初に、化合物23Aと反応させ（化合物24の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物25の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。得られた生成物を次に、化合物43に関して一般的に上述したように、化合物30とE3とE5（下記を参照）の混合物と反応させた。次にこの生成物に対し、化合物44の製造に関して一般的に上述し

た合成工程を実施し、化合物28の製造に関して一般的に上述したようにホスホリル化し、化合物31の製造に関して一般的に上述したように脱保護した。リピドA類縁体B442-32を、類縁体B214-32に関して上述したように、遊離酸生成物とL-リジンを反応させて得た。

【0511】

【化350】



### 類 縁 体 B451

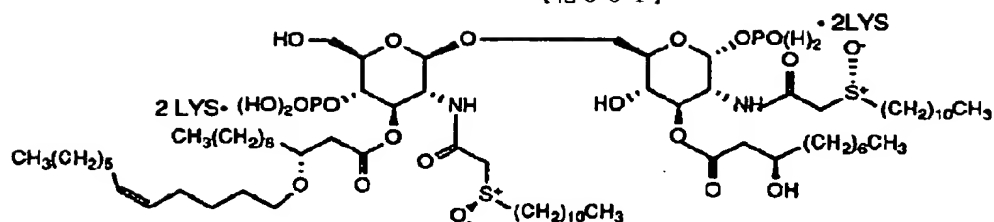
【0512】化合物19に対し、化合物47から化合物58の合成に関すると同様の合成工程を実施した。得られた生成物を、化合物22に関して一般的に上述したように脱保護し、次に化合物23Aの合成に関して一般的に上述したように、活性化した。この生成物を最初に化合物56と反応させ（化合物65の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物66の製造に関して

一般的に上述した合成工程を実施した。この生成物を次に、化合物67の製造に関して一般的に上述したように、化合物E3（下記を参照）と反応させ、この生成物に対し、化合物68, 69, 31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リピドA類縁体B451-32を、類縁体B214-32に関して上述したように遊離酸とL-リジンを反応させて得た。



【 0 5 1 3 】

【 化 3 5 1 】

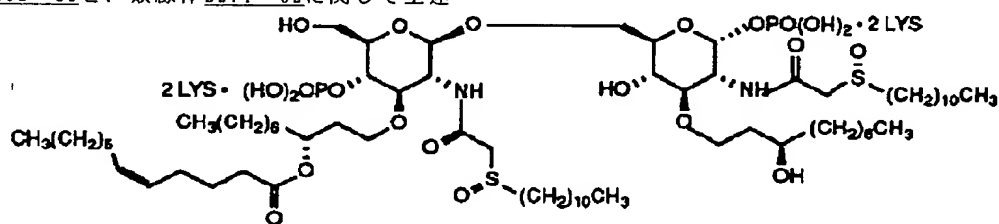
類 緑 体 B452

【 0 5 1 4 】 化合物25を最初に化合物E3と反応させ（化合物26の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物27, 28, 31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リビドA類緑体B452-32を、類緑体B214-32に関して上述

したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 1 5 】

【 化 3 5 2 】

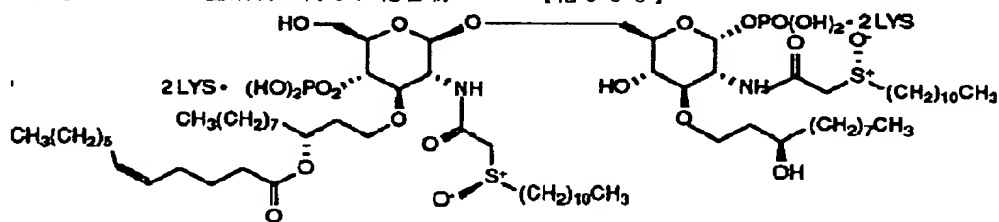
類 緑 体 B459

【 0 5 1 6 】 化合物51Aを最初に化合物56と反応させ（化合物65の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物66の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。この生成物を次に、化合物67の合成に関して一般的に上述したように、化合物E3とE5の混合物と反応させ、この生成物に対し、化合物

68, 69, 31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。脂質類緑体B459-32を、類緑体B214-32に関して上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 1 7 】

【 化 3 5 3 】

類 緑 体 B460

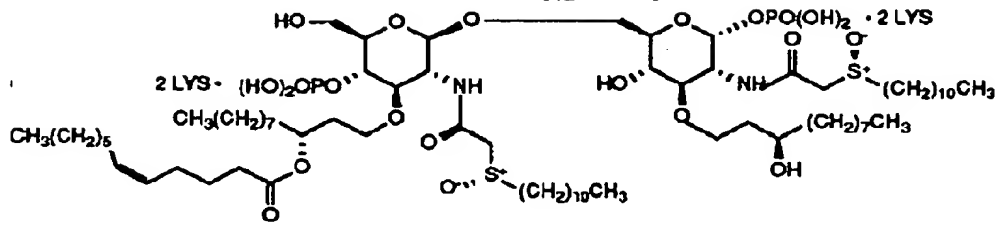
【 0 5 1 8 】 化合物51Aを最初に化合物56と反応させ（化合物65の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物66の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。得られた生成物を次に、化合物67の合成に関して一般的に上述したように化

合物E3（下記を参照）と反応させ、得られた生成物に対し、化合物68と69の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた生成物を次に、化合物31の製造に関して一般的に上述したように脱保護した。リビドA類緑体B460-32を、類緑体B214-32に関し

て上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 1 9 】

【 化 3 5 4 】



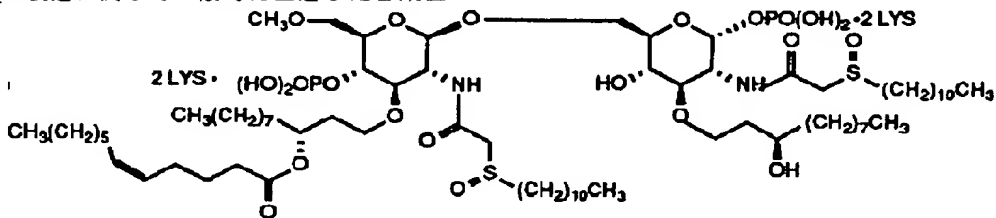
### 類 縁 体 B465

【 0 5 2 0 】 化合物 51A を最初に化合物 56 と反応させ（化合物 62 の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物 66 の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。得られた生成物を次に、化合物 67 の合成に関して一般的に上述したように化合物 E5（下記を参照）と反応させ、その生成物に対し、化合物 68 及び 69 の製造に関して一般的に上述した合成工

程を連続的に実施した。得られた生成物を次に、化合物 31 の製造に関して一般的に上述したように脱保護した。リピド A 類縁体 B465-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 2 1 】

【 化 3 5 5 】



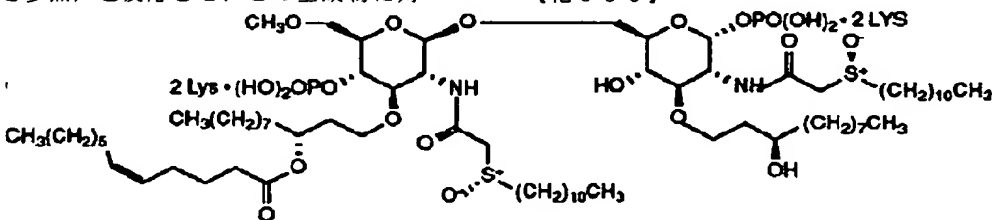
### 類 縁 体 B466

【 0 5 2 2 】 化合物 60A と 60B の混合物を最初に化合物 56 と反応させ（化合物 65 の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物 66 に関して一般的に上述した合成工程を実施した。得られた生成物を次に、化合物 67 の合成に関して一般的に述べたように化合物 E3（下記を参照）と反応させ、この生成物に対

し、化合物 68、69 及び 31（この順序で）の製造に関して一般的に上述した合成工程を実施した。リピド A 類縁体 B466-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸生成物と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 2 3 】

【 化 3 5 6 】

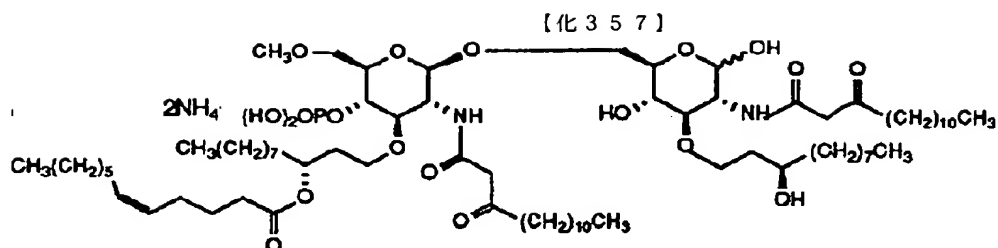


### 類 縁 体 B477

【 0 5 2 4 】 化合物 60A と 60B の混合物を最初に化合物 56 と反応させ（化合物 65 の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物 66 の製造に関して上述した合成工程を実施した。この生成物を次に、化合物 67 の合成に関して一般的に上述したように化

合物 E5 と反応させ、その生成物に対し、化合物 68、69 及び 31（この順序で）の製造に関して上述した合成工程を実施した。リピド A 類縁体 B477-32 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 2 5 】

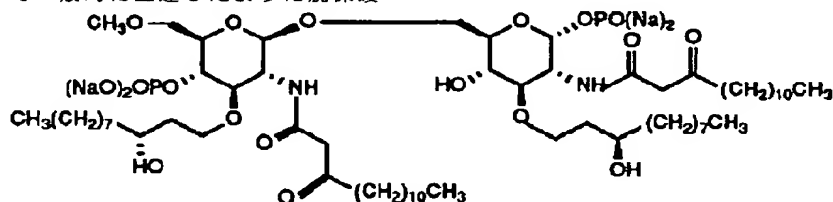
**類 縁 体 B479**

【 0 5 2 6 】 化合物 60A と 60B の混合物を最初に化合物 56 と反応させ（化合物 65 の合成に関して一般的に上述したように）、得られた生成物に対し、化合物 66 - 68 の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。この生成物（上述の化合物 68 に相当する）を次に、化合物 31 の合成に関して一般的に上述したように脱保護

した。リピド A 類縁体 B479-33 を、類縁体 B214-32 に関して上述したように、遊離酸と L-リジンを反応させて得た。

【 0 5 2 7 】

【 化 3 5 8 】

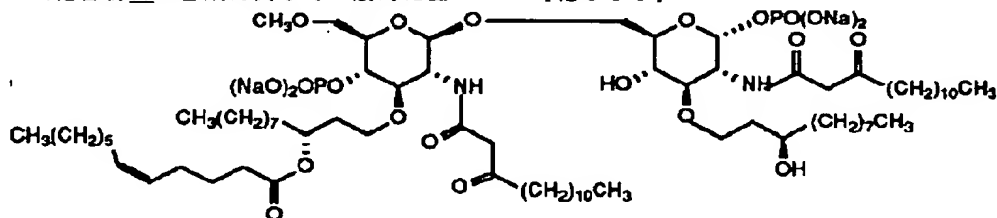
**類 縁 体 B510**

【 0 5 2 8 】 化合物 52 に対し、最初に化合物 46 と 47 の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施し、次に化合物 57 - 60 の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施した。得られた生成物を次に化合物 56 と反応させ（化合物 65 の合成に関して一般的に上

述したように）、得られた生成物に対し、化合物 66 - 70 の製造に関して一般的に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体 B510-35 を得た。

【 0 5 2 9 】

【 化 3 5 9 】

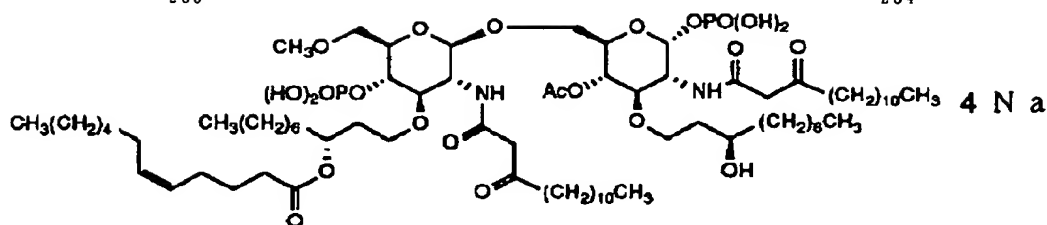
**類 縁 体 B464**

【 0 5 3 0 】 類縁体 B464 は、その構造において化合物 10 と同一である。但し、化合物 45 の製造において A10 の 1 炭素長側鎖類縁体を用いた（A10 の製造をオクチルシア

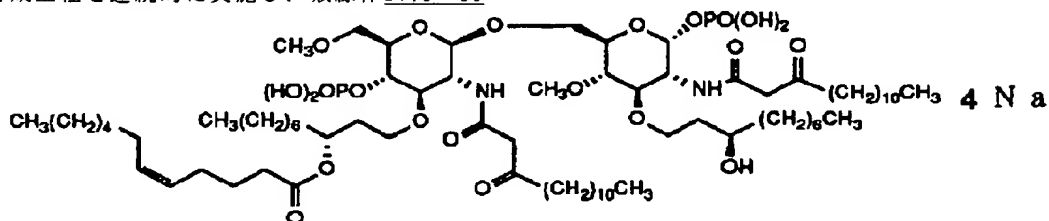
ニドの使用によって修正した）。

【 0 5 3 1 】

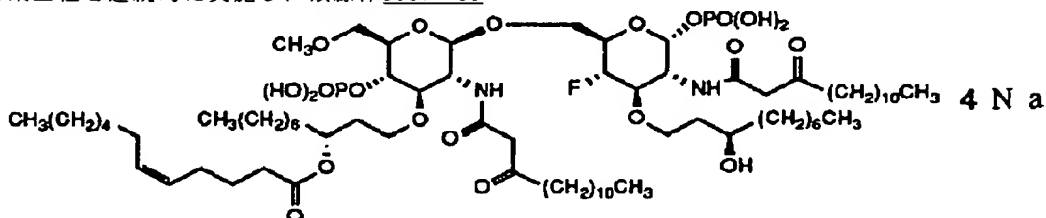
【 化 3 6 0 】

**類 縁 体 B718**

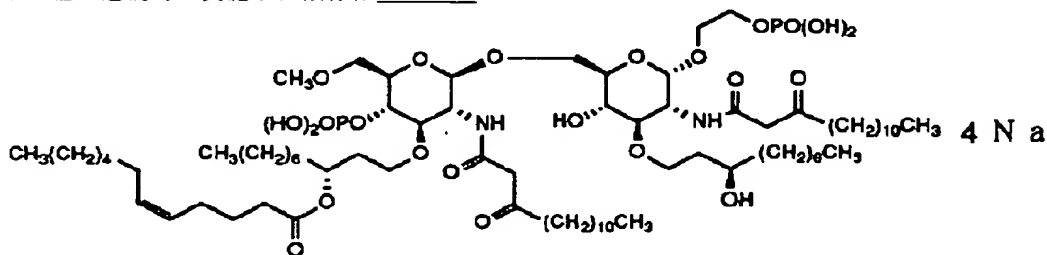
【 0 5 3 2 】 化合物92を化合物60とカップル化した（化 合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら 10 【 0 5 3 3 】  
 れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 【化 3 6 1 】  
 に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B718-35

**類 縁 体 B587**

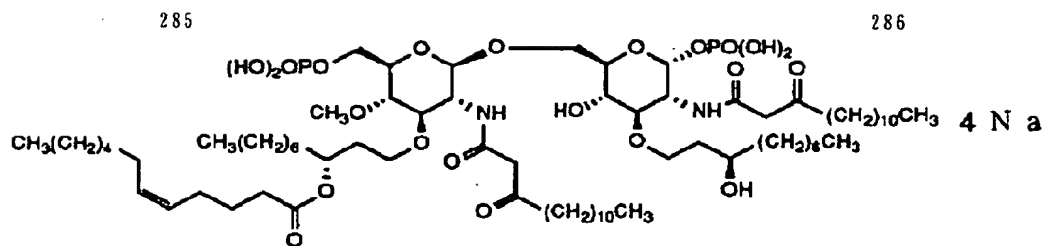
【 0 5 3 4 】 化合物93を化合物60とカップル化した（化 合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら 【 0 5 3 5 】  
 れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 【化 3 6 2 】  
 に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B587-35

**類 縁 体 B737**

【 0 5 3 6 】 化合物94を化合物60とカップル化した（化 合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら 【 0 5 3 7 】  
 れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 【化 3 6 3 】  
 に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B737-35

**類 縁 体 B736**

【 0 5 3 8 】 化合物95を化合物60とカップル化した（化 合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら 【 0 5 3 9 】  
 れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 【化 3 6 4 】  
 に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B736-35

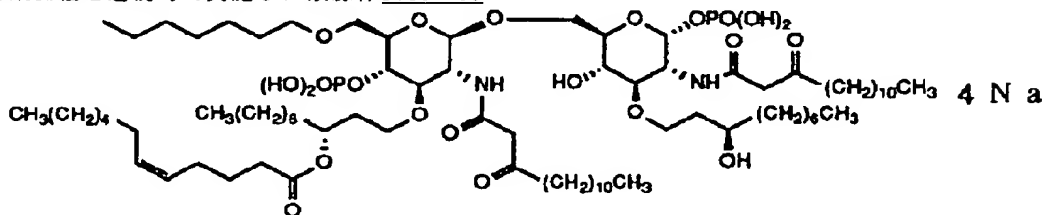
**類縁体 B725**

【 0 5 4 0 】 化合物96を化合物56とカップル化した（化 を得た。

合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら 10 【 0 5 4 1 】

れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 【化 3 6 5】

に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B725-35

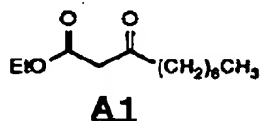
**類縁体 B763**

【 0 5 4 2 】 化合物97を化合物56とカップル化した（化 合物65の合成に関して一般的に上述したように）。得ら れた生成物に対し、化合物66-70の製造に関して一般的 に上述した合成工程を連続的に実施し、類縁体B763-35 を得た。

【 0 5 4 3 】 パートB 側鎖の製造

【 0 5 4 4 】

【化 3 6 6】

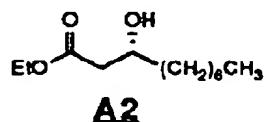


【 0 5 4 5 】 還流する無水テトラヒドロフラン（500.0m l）に、連続的に活性亜鉛（101.0 g、1.54mol；フィッシャー・サイエンティフィック）、エチルプロモアセテート（3.0ml；アルドリッチ・ケミカル社）及び、一度にヘプチルシアニド（約47.4ml、0.308mol；アルドリッヒ・ケミカル社）を加えた。得られた混合物に、エチルプロモアセテート134.0ml（1.232mol）を次に3時間にわたり滴下した。この混合物をさらに10分間還流し、室温になるまで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液（160.0ml）を徐々に加えて反応を停止させた。30分間の急速な攪拌後に、この溶液をセライト545 500.0 gを通して濾過し、粗エナミノエステルの透明な黄色の溶液を得た。この溶液を1.0N塩酸（300.0ml）で酸性化し、3時間にわたり攪拌し、ヘキサン 2.0リットルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300.0mlの添加によって中和した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（400.0ml）で洗浄し、硫酸ナトリウム500.0 g上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣をシリカゲル（1.0kg）に塗布し、ヘキサン

／酢酸エチル 6：1（v/v）で溶出して精製した。生成物-含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）からの減圧下室温での溶剤の蒸発により、化合物A1 [R<sub>f</sub>: 0.7（ヘキサン：酢酸エチル、4：1（v/v））] 64.0 g（0.298mol）を97%収率で得た。

【 0 5 4 6 】

【化 3 6 7】



【 0 5 4 7 】 [R] - (+) - 2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（[R] - (+) - 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl）（653.5mg, 1.05mmol；アルドリッチ・ケミカル社）とシクロオクタジエニル ルテニウム ジクロリド（279.8mg, 1.0mmol；アルファ・ケミカル社・マサチューセッツ州ワードヒル）を、電磁気（マグネチック）スターラーとコールドフィンガー・ウォーター・コンデンサー（cold finger water condenser）とを装備した、ドライボックス中の 125ml-ストップコックサイドアーム（stopcocksidearm）丸底フラスコ中で一緒にした。フラスコをドライボックスから取り出し、アルゴン下に置いた。無水トルエン

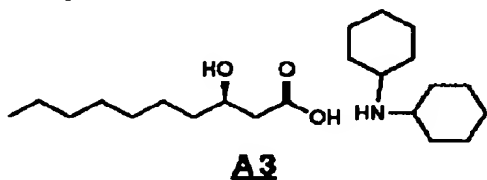
（40.0ml）及びトリエチルアミン（1.7ml, 10.0mmol；アルドリッチ・ケミカル社）（この両方は窒素スパージ（sparging）によって脱酸素したものである）をフラスコに注入し、混合物を、15時間にわたり攪拌しながらアルゴン下で還流させた。この深紅色の溶液を20℃まで冷却させると赤色のゲルが形成された。過剰の溶液を、12-インチ、22ゲージの針を用いて除去し、残渣の揮発物

を、数時間にわたり真空を用いて除去した（細心の注意を払って、空気を除去した）。残渣の暗赤色固体を、1時間にわたって25℃において窒素雰囲気下で攪拌しながら酸素を含まない無水テトラヒドロフラン中に溶解した。得られた〔R〕-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル ルテニウム ジクロリド ヘミ トリエチルアミン錯体の透明な橙褐色の溶液を、直接次の反応に用いた。

【0548】化合物A1（334.2 g, 1.15mol）を無水メチルアルコール（330.0ml）中に溶解し、液体窒素及び窒素雰囲気を用いて、3回の凍結-解凍真空脱気サイクルで脱酸素した。シリンジを使用してこの反応溶液に〔R〕-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル ルテニウム ジクロリド ヘミ トリエチルアミン錯体触媒（上述で製造）の溶液を加えた。この反応混合物を、アルゴン下カテーテルを用いて、メチルアルコールによって洗浄されたDowex 50×8-200H<sup>+</sup> 樹脂（3.0 g；アルドリッチ・ケミカル社）を含むアルゴンフラッシュ（argon-flushed）2.0 リットル水素化ポンベ（hydrogenation bomb）中に供給した。このポンベに水素ガス（リキッド カーボニック、マサチューセッツ州チュークスバリー）を1480psi まで装入し、反応混合物を66時間25℃で攪拌した。ポンベ中の圧力が300psiに下がったときに、減圧下で、余剰の水素ガスを放出し、反応混合物を濾過し、減圧下で揮発性物質を除去し、334.0 g（1.15mol）の化合物A2〔Rf：0.31〔ヘキサン：酢酸エチル、4：1（v/v）〕〕を収率99%で得た。

【0549】

【化368】



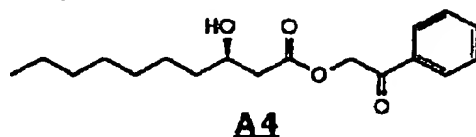
【0550】化合物A2（89.6 g, 0.347mol）をテトラヒドロフラン（800.0ml）に溶解した。この溶液に2.5M水酸化ナトリウム水溶液（300.0ml, 0.75mol）を加え、得られた混合物を、1時間30分にわたり、窒素雰囲気下、25℃で激しく攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル／ヘキサン 1：1（v/v） 1.0リットルで希釈し、水性層を分離した。有機層をさらに200.0ml の水で抽出し、一緒にした水性層を濃塩酸67mlで酸性化した。

酸性化した混合物を次に 2.0リットルのジエチルエーテルで抽出し、この抽出物を最初に水 1.0リットルで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、最後に硫酸マグネシウム500.0 g上で乾燥した。この溶剤を減圧下で除去し、得られた灰色の固体を、アセトニトリル（80℃）2.0リットルに溶解した。この溶液に、80℃でジクロヘキシルアミン（80.0ml, 0.40mol；アルドリッチ・ケミ

カル社）を加えた。この混合物を-20℃まで冷却し、わずかに灰白色（off-white）の細い針状結晶として104.7 g（0.24mol）の化合物A3〔Rf：0.38〔ヘキサン：酢酸エチル：氷酢酸、1：1：0.1（v/v/v）〕〕を71%の収率で得た。

【0551】

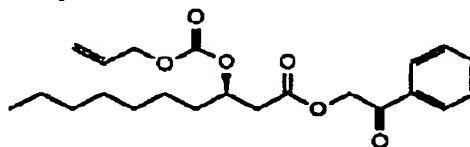
【化369】



【0552】化合物A3（104.7 g, 246.0mmol）を酢酸エチル（2.0 リットル）中に懸濁し、この懸濁液に、最初にトリエチルアミン（37.2 g, 369.0mmol）を、次に2-ブロモアセトフェノン（一度に48.9 g, 246.0mmol；アルドリッチ・ケミカル社）を添加した。添加は窒素雰囲気下で、0℃において行った。3時間後に、反応混合物を室温まで加熱し、6時間攪拌し、真空濾過した（vacuum filtered）。残渣を酢酸エチル400.0mlによって洗浄し、この濾液を最初に0.8M塩酸500.0mlで、次に水500mlで、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液1.0mlで洗浄し、次に硫酸マグネシウム500.0 g上で乾燥した。溶剤を減圧下50℃で蒸発させて凝結した灰色の固体を得た。これをヘキサン1.1 リットルから再結晶させ、真空オーブン内、50℃で乾燥し、灰白色の固体として収率91%で81.05 g（223.9mmol）の化合物A4〔Rf：0.65〔クロロホルム；メチルアルコール、95：5（v/v）〕〕を得た。

30 【0553】

【化370】



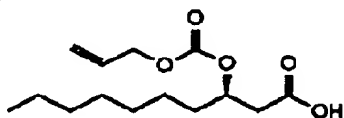
【0554】化合物A4（20.2 g, 65.9mmol）を、0℃で無水トルエン（300.0ml）及び無水ピリジン（30.0ml）に溶解し、この溶液に1.93M のトルエン中ホスゲン（50.0 ml, 96.5mmol）を滴下した。この反応混合物を10分間攪拌し、次にアリルアルコール（20.2ml, 297.0mmol）を滴下した。さらに10分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液100.0mlの添加によって、反応を停止した。溶液を25℃になるまで連続的に加温し、酢酸エチル 1.0リットルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液500mlで洗浄し、硫酸ナトリウム500.0 g上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲル（2.0 g）カラム上で酢酸エチル／ヘキサンの1：9（v/v）で溶出

289

することにより精製した。減圧下室温において生成物-含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から溶剤を蒸発させて、16.1 g (41.2mmol) の化合物A5 [Rf: 0.9 [ヘキサン: 酢酸エチル, 2: 1 (v/v)]] を62%収率で得た。

【0555】

【化371】

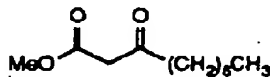


A6

【0556】化合物A5 (16.07 g, 41.17mmol) を、0℃においてモルトン・フラスコ中に氷酢酸 (150.0ml) に溶解し、この溶液に亜鉛ダスト (zinc dust) (24.2 g, 371.0mmol) を加えた。溶液を25℃まで加温し、1時間にわたり攪拌し、次にセライト545 プラグ50.0 gに通して濾過し、蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムで、最初に酢酸エチル/ヘキサン4: 1 (v/v) で、次にメチルアルコール/クロロホルム/酢酸 10: 40: 1 (v/v/v) で溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物-含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から溶剤を蒸発させ、96%の収率で化合物A6 [10.8 g; 39.65mmol; Rf, 0.34 [ヘキサン: 酢酸エチル, 2: 1 (v/v)]] を得た。

【0557】

【化372】



A7

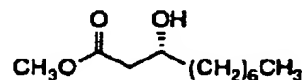
【0558】窒素雰囲気下室温において、無水テトラヒドロフラン 2.5リットル中の活性亜鉛粉末1003.0 g (15.33mol) の機械的に攪拌した懸濁液に、10分間にわたってメチル プロモアセテート56.0ml (0.59mol) (ランカスター・ケミカル社、ニューハンプシャー州、ウィンダム) を滴下した。この反応混合物を還流温度まで加熱し、n-ヘプチルシアニド496.3 g (3.96mol) (アルドリッチ・ケミカル社) を5分間にわたって滴下し、次にさらにメチルプロモアセテート700.0ml (7.39mol) を4時間にわたって滴下した。この混合物をさらに1時間還流し、室温まで冷却させ、飽和炭酸カリウムの攪拌水溶液3.0リットル中に徐々に注入し、セライト545 1.0kgを添加した。この不均一混合物をセライト545 200.0gのパッド上で濾過し、酢酸エチル4×1.0リットル量によって溶出した。濾液を分離し、水性層を酢酸エチル2×500.0ml 量によって抽出した。一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液500ml で洗浄し、硫酸ナトリウム 2.0kg上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮

290

した。粗橙色油状物を、40分間にわたり濃塩酸 250ml を滴下しながら、ヘキサン1.5 リットルと1.0N塩酸水溶液 500.0ml との二相系中で室温において激しく攪拌した。最終的な不均一溶液をさらに20分間攪拌した後、層を分離し、水性層をヘキサン2×200ml 量によって抽出した。一緒にした有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム500.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。その粗橙色油状物を 110℃の浴温度のブラッシュ・ロータリー (brush rotary) 蒸留装置を用いて1.0mmHg の真空下で蒸留した。不完全に精製された透明な黄色油状物を真空一分留して、化合物A7 [Rf: 0.65 (ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v))] 652.8 g (3.26mol, 82.3%, 沸点 (b.p.) 86~88℃/0.4mmHg) を透明無色液体として得た。

【0559】

【化373】

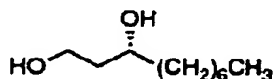


A8

【0560】酸素を含まないドライボックスにおいて、1.54 g (2.47mmol) の [R] - (+) - 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1'-ビナフチル及び662.0mg (2.36mmol) のジクロロ (シクロオクター-1,5 - ジエン) ルテニウム (II) ポリマーを、電磁気攪拌バーとコンデンサーとを装備した250ml - シュレンク・フラスコ (Schlenk flask) 中の脱気トルエン100.0ml と酸素を含まないトリエチルアミン4.0ml中に懸濁した。反応器を不活性雰囲気下でシールし、ドライボックスから取り出し、橙色の固体が得られるまでアルゴン雰囲気下で還流させた(約24時間)。反応混合物を2時間にわたってゆっくりと0℃になるまで冷却し、その後にゼラチン状の赤色半固体を乾燥脱気トルエン50.0ml中に懸濁させた。懸濁液を軽く旋回させながら、結晶状シートを洗浄し、10分間静置させ、20ゲージ針付きの50mlシリンジを用いて固体から過剰な溶剤をデカントした。上記の磨砕 (tritulation) をさらに1回繰り返し、この後に最終的な触媒を1mmHgの真空下で2時間にわたって蒸発乾固させた。橙赤色の固体を、酸素を含まない無水テトラヒドロフラン100.0 ml中に懸濁し、1時間にわたりアルゴン雰囲気下で攪拌すると、この間に混合物は透明な赤色の溶液になった。この触媒溶液を、アルゴン雰囲気下で、カニューレを通して下記に述べる脱気化合物A7溶液に移し入れた。

【0561】化合物A7 (365.3 g; 1.824mol) を、2リットル三つ口丸底フラスコ中のアルゴン雰囲気下における、新たに開栓したボトルのHPLC等級メチルアルコー

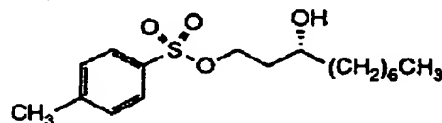
ル500.0ml に溶解した。フラスコを真空アダプターと2枚のゴム隔壁(septa) とによってシールし、溶液を液体窒素により白色固体になるまで冷却した。この間にフラスコを減圧下で排気した(evacuated)。この固体を次にアルゴン雰囲気下に置き、ヒートガン(heat gun)を用いて、室温にまで加温した。このような冷却、排気、及び加温プロセスをさらに3回繰り返した。最後の脱気プロセス後に、酸素を含まない無水テトラヒドロフラン100ml 中のキラル触媒を上述のように添加した。最終の反応混合物を、アルゴン雰囲気下でテフロン製カニユーレを用いて、パラトルエンスルホン酸1水和物(アルドリッチ・ケミカル社) 1.0g (5.21mmol) を含む、予めアルゴンによって2時間バージされた、2.0リットル反応ボンベに移した。(反応ボンベには機械的スターラーと圧力ゲージとを備えた)。反応ボンベは、水の吸引を用いて排気し、100psiの水素ガスで2回バージした。この反応物を水素ガスで1500psi まで加圧し、72時間攪拌した。この系を最初の15分間の攪拌後に、再び加圧した。水素ガス360psiの消失後に、完了した反応をゆっくりと減圧し、アルゴンで3回バージした。このメタノール溶液を減圧下で蒸発させ、生じた残渣を酢酸エチル中に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液300.0ml と共に15分間攪拌した。層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム100.0g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル2.5kg 上で、最初にヘキサン32.0リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル19：1 (v/v) 8.0 リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル9：1 (v/v) 16.0リットルで、最後にヘキサン：酢酸エチル3：1 (v/v) 8.0リットルで溶出することにより精製した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空した室温において、一晚乾燥して、325.0 g (1.61mol, 88.1%の収率, 98+%の鏡像体(エナンチオマー)過剰)の化合物A8 [Rf: 0.46 {ヘキサン：酢酸エチル, 3：1 (v/v)}] を透明で無色の油状物として得た。  
【0562】  
【化374】



A9

【0563】窒素雰囲気下0℃において無水エチルエーテル500.0 g 中の水素化リチウム・アルミニウム315 g (0.83mol)の攪拌した懸濁液に、無水ジエチルエーテル200.0 g 中の化合物A8 159.0 g (0.78mol)を3時間30分にわたって滴下した。さらに室温で15分間攪拌した後、完了した反応を0℃まで冷却し、1.0N塩酸水溶液1.

0 リットルの添加、次いで、濃塩酸200.0ml の添加により反応を停止させた。生じた透明な層を分離し、水性層を3×300.0ml 量のジエチルエーテルで抽出した。一緒にした抽出物を、最初に水200.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液200.0ml で洗浄した。水性層を3×300.0ml 量のクロロホルムで逆抽出した(backextracted)。一緒にした有機層を硫酸ナトリウム500.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温で濃縮し、透明な黄色油状物を得た。粗生成物を、シリカゲル500.0g 上で、最初にヘキサン：酢酸エチル9：1 (v/v) 5.0リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル4：1 (v/v) 20.0リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル3：1 (v/v) 8.0リットルで、次にクロロホルム 1.0リットルで、次にクロロホルム：メチルアルコール9：1 (v/v) 6.0リットルで、最後にクロロホルム：メチルアルコール4：1 (v/v) 4.0リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析により確認)から溶媒を蒸発させ、真空室温下で一晩乾燥し、94.2 g (0.54mol, 69%の収率)の化合物A9 [Rf: 0.33 {酢酸エチル：ヘキサン, 1：1 (v/v)}] を無色透明な油状物として得た。  
【0564】  
【化375】



A10

【0565】窒素雰囲気下2.0℃において、無水ピリジン3.6リットル中化合物A9 114.1g (0.65mol)の攪拌した溶液に、パラトルエンスルホン酸クロリド(99+%、アルドリッチ・ケミカル社) 136.6 g (0.72mol)を10.0g ずつ15分間にわたって添加した。この反応を室温になるまでゆっくりと温度上昇させ、窒素雰囲気下で8時間攪拌し、真空蒸発条件下で濃縮し、真空蒸発を用いて3×500.0ml 量のトルエンと共に乾燥するまで共沸蒸留した。粗シロップ状物を酢酸エチル 2.5リットルと飽和塩化ナトリウム水溶液500.0ml に溶解した。層を分離し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液500.0ml で洗浄した。一緒にした水性層をクロロホルム500ml 量で2回抽出した。一緒にした有機層を、硫酸ナトリウム500.0g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル 1.5kg 上で、最初にヘキサン：酢酸エチル9：1 (v/v) 12.0リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル17：3 (v/v) 12.0リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル4：1 (v/v) 20.0リットルで、次にジクロロメタン4.0 リットルで、最後にジクロロメタン：メチルアルコール9：1 (v/v) 16.0リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温におい



293

て生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、96.9 g (0.29mol) の化合物 A10 (Rf: 0.45 [ヘキサン: 酢酸エチル, 2: 1 (v/v)]) を、黄色の油状物として得た（収率45%）。

【0566】

【化376】

**A11**

【0567】無水テトラヒドロフラン300.0 ml 中の 1-オクチン(1-octyne)（アルドリッチ・ケミカル社）20.0 ml (0.136mol) の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下 0℃ で 30 分間にわたり、ヘキサン中 n-ブチルリチウムの 2.5M 溶液（アルドリッチ・ケミカル社）70.5 ml (0.177mol) を滴下した。この混合物を 1 時間にわたり、室温まで温度上昇させ、その後に反応混合物を 0℃ まで冷却し、1,4-ジヨードブタン(1,4-diiodobutane)（アルドリッチ・ケミカル社）35.9 ml (0.272mol) を 20 分間かけて滴下した。この混合物を室温まで温度上昇させ、さらに 16 時間攪拌し、ヘキサン300.0 ml で希釈し、400 g の氷上に注ぎ、生じた層を分離した。有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液300.0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム150.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物から 0.1 mmHg の真空下 70-80℃ における蒸留により、過剰なジヨードブタンを除去し、残留する残渣をシリカゲル500.0 g 上で、ヘキサン 2.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）か

20

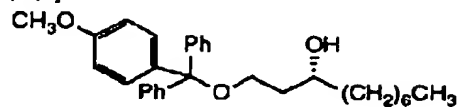
30

294

ら溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥させて、23.0 g (0.078mol) の化合物 A11 (Rf: 0.6 [ヘキサン]) を 58% の収率で得た。

【0568】

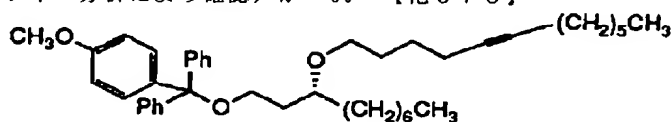
【化377】

**A12**

【0569】無水ピリジン45.0 ml 中化合物 A9 6.53 g (37.5mmol) の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下室温において 4-メトキシトリフェニルメチルクロリド（アルドリッチ・ケミカル社）11.58 g (37.5mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間 30 分にわたり攪拌し、ジクロロメタン200.0 ml で希釈し、有機層を 100.0 ml の水で洗浄し、硫酸ナトリウム150.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮し、真空蒸発下でトルエン 3×100 ml 量と共に乾燥するまで共沸蒸留した。粗生成物をシリカゲル300.0 g 上でヘキサン: 酢酸エチル 6: 1 (v/v) 2.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から溶剤を蒸発させた後に、生成物を、ヘキサン200 ml に溶解し、濾過し、濾液を減圧下室温において濃縮し、真空下室温において一晚乾燥して、16.5 g (36.9mmol) の化合物 A12 (Rf: 0.49 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]) を収率98% で得た。

【0570】

【化378】

**A13**

【0571】窒素雰囲気下 0℃ において、無水 N,N-ジメチルホルムアミド60.0 ml 中の化合物 A12 17.1 g (0.038mol) の攪拌した溶液に、水素化ナトリウム（油中60%、アルドリッチ・ケミカル社、ヘキサンで洗浄）2.94 g (0.076mol) を加えた（少量ずつ）。この混合物をさらに 15 分間 0℃ で攪拌し、化合物 A11 12.3 g (0.042mol) を 30 分間にわたりこれに滴下し、この反応混合物を室温になるまで温度上昇させ、さらに 16 時間攪拌し、0℃ においてメチルアルコール10.0 ml を徐々に加えて反応を停止させた。この混合物をさらに 30 分間攪拌し、ジクロロメタン300.0 ml で希釈し、生じた有機溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液200.0 ml で洗浄し、硫酸ナトリウム150.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリカゲル500.0 g 上で、最初にヘキサン

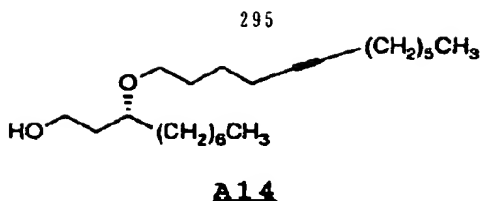
40

50

1.5 リットルで、次にヘキサン: 酢酸エチル 30: 1 (v/v) 2.5 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥させて 2.5 g (4.1mmol) の化合物 A13 (Rf: 0.5 [ヘキサン: 酢酸エチル], 10: 1 (v/v)) を収率11% で得た。

【0572】

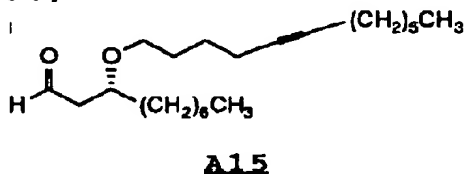
【化379】



【0573】ジクロロメタン80.0ml中化合物 2.6 g (4.26mmol) の攪拌した溶液に、濃塩酸1.0mlを加えた。溶液を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル400.0mlで希釈し、この有機溶液を、飽和塩化ナトリウム水溶液4×10 0.0ml量で洗浄し、硫酸ナトリウム60.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル300.0 g上で、ヘキサン：酢酸エチル5：1 (v/v) 2.0リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、1.69 g (>4.26mmol) の化合物 **A14** {Rf: 0.4 [ヘキサン：酢酸エチル、4/1 (v/v)]}を得た、これはまた、少量の4-メトキシトリフェニルメチルクロリドも含有した。この生成物をこれ

【0574】

【化380】

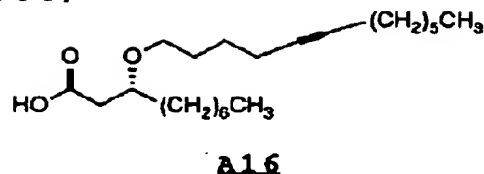


【0575】窒素雰囲気下において、無水ジクロロメタン50.0ml中化合物 **A14** 0.55 g (1.62mmol) の攪拌した溶液に、フレイム乾燥した3 Åモレキュラーシーブ(アルドリッチ・ケミカル社) 3.0 gを加えた。この溶液を室温で15分間攪拌し、ピリジニウムジクロメート(pyridinium dichromate)(アルドリッチ・ケミカル社) 3.05 g (1.62mmol) を一度に加え、反応混合物をさらに40分間攪拌し、この懸濁液をジクロロメタン50.0mlで希釈し、有機懸濁液を最初に10% (w/v) チオ硫酸ナトリウム水溶液50mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液50mlで洗浄し、硫酸ナトリウム60.0g上で乾燥し、セライト545

20.0g上で濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリカゲル50.0g上で、ヘキサン：酢酸エチル7：1 (v/v) 300mlで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において30分間乾燥して、0.46 g (1.37mmol) の化合物 **A15** {Rf: 0.88 [ヘキサン：酢酸エチル、2/1 (v/v)]}を84%の収率で得て、これを次の反応に直接用いた。

【0576】

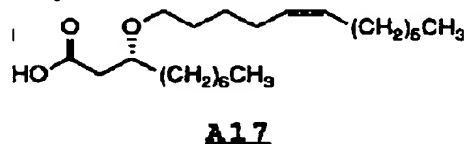
【化381】



【0577】0℃において、tert-ブチルアルコール12.0mlと2-メチル-2-ブテン(アルドリッチ・ケミカル社) 3.0ml (28.3mmol)中の化合物 **A15** 0.46 g (1.37mmol) の攪拌した溶液に、塩化ナトリウム二水合物(イーストマン・コダック社、ニューヨーク州、ローチエスター) 1.04 g (8.22mmol) と一塩基性リン酸ナトリウム(sodium phosphate monobasic)(フィッシャー・サイエンティフィック社) 1.11 g (8.04mmol) とを加えた。この懸濁液を20分間にわたり0℃で攪拌し、反応混合液にチオ硫酸ナトリウムの10% (w/v) 水溶液30.0mlを加えて反応を停止させ、ジエチルエーテル100.0mlで希釈し、生じた層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム60.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル 100.0g上で、最初にヘキサン：酢酸エチル4：1 (v/v) 300mlで、次にヘキサン：酢酸エチル2：1 (v/v) 300mlで、最後にヘキサン：酢酸エチル1：1 (v/v) 500mlで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、342.0mg (0.97mmol)の化合物 **A16** {Rf: 0.28 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]} {Rf: 0.45 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]}を、収率70.8%で得た。

【0578】

【化382】



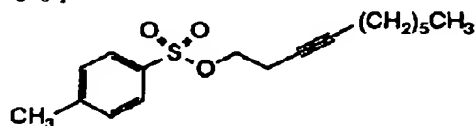
【0579】室温において、メチルアルコール16.0mlとキノリン(アルドリッチ・ケミカル社) 0.5ml (4.23mmol)中の化合物 **A16** 342.0mg (0.97mmol)の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下において、鉛で減弱させた炭酸カルシウムに担持した5% (wt/wt) パラジウム(アルドリッチ・ケミカル社) 100.0mg (100.0mg of 5% (wt/wt) palladium on calcium carbonate poisoned with lead)を加えた。反応混合物を減圧下室温で排気させ、水素ガスで3回パージし、大気圧の水素ガス雰囲気下において、2.5時間攪拌した。生じた反応混合物を窒素によってパージし、メチルアルコール3×150.0ml量で溶出してセライト545 50.0g上で濾過し

297

た。濾液を減圧下室温において濃縮し、ジクロロメタン100.0mlで希釈した。有機溶液を、1.0N塩酸水溶液60.0ml量で2回、次に飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで1回洗浄し、硫酸ナトリウム60.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮し、真空下室温において一晩乾燥して、340.0mg (0.96mmol)の粗化合物A17 {Rf: 0.50 [ヘキサン: 酢酸エチル, 2/1 (v/v)]} を、収率99%で得た。化合物A17は、これ以上精製せずに次の反応に使用した。

【0580】

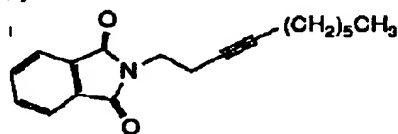
【化383】

**A18**

【0581】窒素雰囲気下、0℃において、無水ピリジン10ml中にデシン-1-オール(decyn-1-ol) (ファーチン・ケミカル社、フロリダ州ゲインズビル) 10.0g (64.8mmol) の攪拌した溶液に、5分間にわたってゆっくりとパラートルエンシルホニルクロリド (99+%, アルドリッヒ・ケミカル社) を加えた。この反応物質をゆっくりと室温になるまで温度上昇させ、4時間攪拌し、酢酸エチル200.0mlで希釈した。この有機溶液を飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮し、真空蒸発を用いてトルエン3×50.0ml量と共に乾燥するまで共沸蒸留して、23.0gの粗化合物A18 {Rf: 0.60 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4:1 (v/v)]} を得て、これを精製せずに次の反応に用いた。

【0582】

【化384】

**A19**

【0583】無水ジメチルスルホキシド (フィッシャーサイエンティフィック社) 240.0ml 中の化合物A18 18.0g (~50.7mmol) の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下室温においてカリウムフタルイミド36.0g (194.6mmol) を加えた。この反応混合物を50℃まで加温し、3時間にわたって攪拌し、酢酸エチル1.0リットルで希釈した。生じた有機溶液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液200.0mlで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液200.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム150.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル300.0g上でヘキサン: 酢酸エチル6:1 (v/v) 3.0

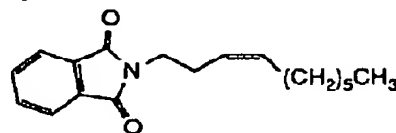
298

リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析で確認) から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、13.0g (45.8mmol) の化合物A19 {Rf: 0.39 [ヘキサン: 酢酸エチル, 6:1 (v/v)]} を収率84%で得た。

【0584】

【化385】

10

**A20**

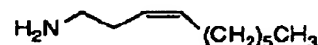
【0585】室温において、メチルアルコール200.0mlとキノリン8.1ml (68.5mmol) 中の化合物A19 13.0g (45.8mmol) の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下で鉛により減弱させた炭酸カルシウムに担持した5% (wt/wt) パラジウム1.0gを加えた。この反応混合物を減圧下で排気させ、室温において水素ガスで3回パージし、大気圧の水素ガス雰囲気下で1時間攪拌した。生じた反応混合物を窒素によってパージし、メチルアルコール3×50.0ml量で溶出してセラライト545 100.0g上で濾過した。濾液を、減圧下室温において濃縮し、ジクロロメタン500.0mlで希釈した。この有機溶液を、1.0N塩酸2×100.0ml量で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム150.0gで乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮し、真空下室温において一晩乾燥して、13.0g (45.6mmol) の粗化合物A20 {Rf: 0.39 [ヘキサン: 酢酸エチル, 6/1 (v/v)]} を収率99.6%で得た。化合物A20は、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

20

30

【0586】

【化386】

**A21**

【0587】室温において、無水エチルアルコール (クアンタム・ケミカル社、オハイオ州シンシナティ) 200.0ml 中の化合物A20 6.0g (21.0mmol) の攪拌した溶液に、ヒドラジン水和物 (98%, ランカスター・ケミカル社) 5.1ml (105.0mmol) を加えた。この反応混合物を75℃で加熱し、75分間攪拌し、室温になるまで冷却し、ジクロロメタン300.0mlと水100mlで希釈した。生じた層を分離し、水性層をジクロロメタン2×50.0ml量で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、100%の収率で3.2gの化合物A21 {Rf: 0.08 (クロロホルム: メチルアルコール, 10:1 (v/v))} を得た。

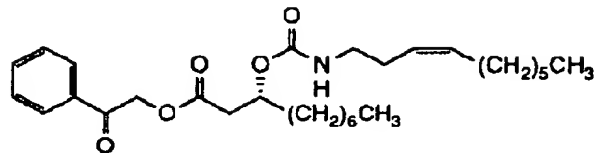
50

299

この粗生成物はこれ以上精製しないで次の反応に用いた。

【0588】

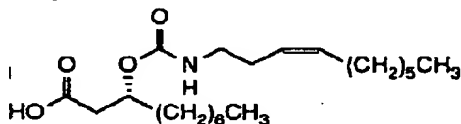
【化387】

**A22**

【0589】窒素雰囲気下室温において、無水トルエン60.0ml中の化合物A4 4.8g (15.6mmol)の機械的に攪拌した溶液に、無水ピリジン6.0ml (74.2mmol)を加え、次いでトルエン中ホスゲン1.93M 溶液8.9ml (17.2mmol)を20分間にわたって滴下した。混合物を、0℃でさらに15分間攪拌し、その後に無水トルエン30.0ml中化合物A21 2.7g (17.2mmol)を5分間にわたって滴下した。反応混合物を、さらに15分間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液30.0mlによって反応を停止させ、酢酸エチル100.0mlで希釈した。この有機懸濁液を、飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル 200.0g上でヘキサン：酢酸エチル6：1 (v/v) 3.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、5.2g (10.6mmol)の化合物A22 {Rf: 0.55 [ヘキサン：酢酸エチル、10：1 (v/v)]}を68.3%の収率で得た。

【0590】

【化388】

**A23**

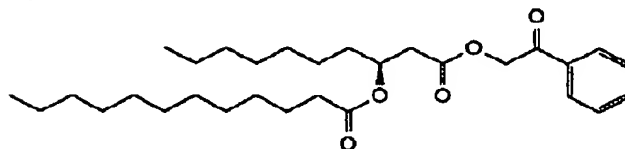
【0591】三つ口モルтон(Morton)反応フラスコ中の水酢酸200ml 中化合物A22 5.2g (10.7mmol)を機械的に攪拌した溶液に、窒素雰囲気下室温において活性化亜鉛粉末14.0g (214.1mmol)を加えた。この反応物質を、30分間攪拌し、懸濁液をセラライト545 60.0gのパッドに通して濾過し、メチルアルコール4×50.0ml量で溶出した。濾液を、減圧下室温において濃縮し、真空蒸発下でトルエン3×50mlと共に乾燥するまで共沸蒸留した。粗黄色油状物を、シリカゲル 200.0g上で、ヘキサン：酢酸エチル6：1 (v/v) 2.0 リットルで、次にヘキサン：酢酸エチル1：1 (v/v)] 5.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から

300

溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、3.55g (9.63mmol)の化合物A23 {Rf: 0.08 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]}を収率90%で得た。

【0592】

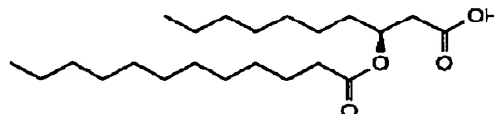
【化389】

**A24**

【0593】0℃において、ドデカン酸（アルドリッチ・ケミカル社）23.7g (0.118mmol)及び無水ジクロロメタン250.0mlに溶解した化合物A4 32.9g (0.107mmol)に、4-ジメチルアミノピリジン0.03g (0.2mmol)を、次に1,3-ジシクロヘキシルカルボジミド29.2g (0.143mmol)を加えた。25℃において、2.5時間攪拌した後、反応混合物をヘキサン100.0ml(200.0ml)によって希釈し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル(2.0kg)カラム上で酢酸エチル：ヘキサンの1：9 (v/v)混合物で溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析によって確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、48.7g (0.10mmol)の化合物A24 {Rf: 0.6 [ヘキサン：酢酸エチル、4：1 (v/v)]}を収率84%で得た。

【0594】

【化390】

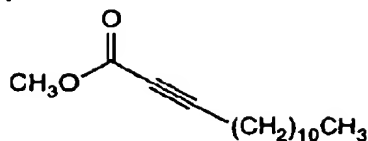
**A25**

【0595】0℃において、モルтонフラスコ中の水酢酸150.0mlに溶解した化合物A24 (16.07g, 32.99mmol)の機械的に攪拌した溶液に、亜鉛ダスト(dust)24.2g (371.0mmol)を加えた。25℃まで加温し、1時間にわたって攪拌した後に、反応混合物を、セラライト545 50.0gに通して濾過し、減圧下室温において濃縮した。得られた残渣を、シリカゲル(1.0kg)上で、最初に酢酸エチル：ヘキサン[4：1 (v/v)]で、次にメチルアルコール：クロロホルム：酢酸[10：40：1 (v/v/v)]で溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析で確認）から溶媒を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、(10.8g, 39.35mmol)の化合物A25 {Rf: 0.34 [ヘキサン：酢酸エチル、2：1 (v/v)]}を収率96%で得た。

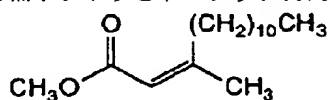
【0596】

301

【化391】

**A26**

【0597】窒素雰囲気下0℃において、無水テトラヒドロフラン20.0ml中1-トリデシン（ランカスター・セシス）1.0ml（3.39mmol）の攪拌した溶液に、5分間にわたってヘキサン中n-ブチルリチウムの2.51M溶液1.5ml（3.73mmol）を滴下した。反応物質を0℃で1時間攪拌し、その後に、窒素雰囲気下室温において、複合溶液を、カニューレを通して無水テトラヒドロフラン10.0ml

**A27**

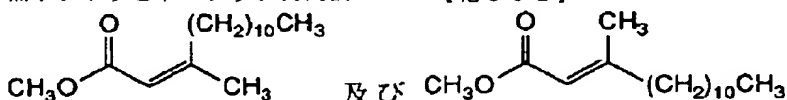
【0599】窒素雰囲気下0℃において、無水ジエチルエーテル40.0ml中のヨウ化銅（I）（99.9%，アルドリッチ・ケミカル社）4.39g（23.07mmol）の攪拌した懸濁液に、ジエチルエーテル中メチルリチウムの1.5M溶液（アルドリッチ・ケミカル社）30.0ml（46.2mmol）を、15分間にわたり滴下し、無色透明の溶液を得た。この反応溶液を、カニューレを通して迅速に、窒素雰囲気下室温において無水ジエチルエーテル50.0ml中化合物A26 5.0g（20.97mmol）の攪拌した溶液に移し入れた。さらに5分間攪拌した後に、生じた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液60.0mlを加えて反応を停止させ、1時間攪拌した。生じた混合物を、ヘキサン50.0mlで希釈し、ヘキサン50mlで溶出してセライト545のパッド50g上で濾過し、層を分離した。水性層をヘキサン2×50ml量で抽出し、一緒にした有機層を、飽和塩化ナトリウム1×50mlで洗浄し、無水硫酸ナトリウム100.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、ポンピング（Pumping）及び検出の機構としてPrep LC / システム500 液体クロマトグラフィー装置（ウォーターズ・アソシエイツ）を用いて、200ml / 分の流速でジエチルエーテル：ヘキサンの98.5：2.5（v/v）10.0リットルで溶出する、直列に（in tandem）接続した2個のプレバック（PrepPAK）500 / シリカ、カートリッジ（ウォーターズ・アソシエイツ）上で精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析の使用によって確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、1.25g（4.93mmol）の化合物A 27 [Rf：0.28 [ジエチルエーテル：ヘキサン， 1：19（v/v）]] を収率23.5%で、2.55g（10.08mmol）の化合物A28 [Rf：0.22 [ジエチルエーテル：ヘキサン，

302

中メチルクロロホルメート（アルドリッチ・ケミカル社）0.46ml（6.74mmol）の攪拌した溶液に移した。得られた反応混合物をさらに30分間攪拌し、その後に混合物を飽和塩化アンモニウム溶液10.0mlを加えて、反応を停止させた。生じた混合物を酢酸エチル3×20ml量で抽出し、一緒にした有機層を、飽和塩化ナトリウム1×10ml量で洗浄し、硫酸ナトリウム20.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物、すなわち85.4%の収率における化合物A26 0.69g（2.89mmol）は、真空下室温で一晩乾燥した後に、それ以上精製を行わずに次の反応に使用した [Rf：0.78 [ヘキサン：酢酸エチル， 4：1（v/v）]]。

【0598】

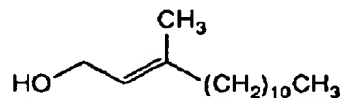
【化392】

**A28**

1：19（v/v）]] を収率48.1%で得た。

【0600】

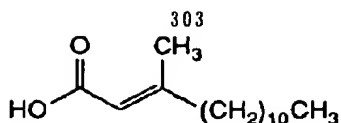
【化393】

**A29**

【0601】窒素雰囲気下0℃において、無水ジクロロメタン8.0ml 中化合物A 27 2.30gの攪拌した溶液に、ヘキサン中水素化ジイソブチルアルミニウムの1.0M溶液（アルドリッチ・ケミカル社）18.1ml（18.1mmol）を15分間にわたり滴下した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム60.0mlを加えて、反応を停止させ、さらに45分間攪拌した。生じた混合物を3×50ml量の酢酸エチルによって抽出し、一緒にした有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液1×50ml量で洗浄し、無水硫酸ナトリウム100.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル 150.0g上で、ヘキサンとジエチルエーテルの7：3（v/v）混合物2.0リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析の使用によって確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晩乾燥して、1.29g（5.70mmol）の化合物A 29 [Rf：0.19 [ジエチルエーテル：ヘキサン， 3：7（v/v）]] を62.8%の収率で得た。

【0602】

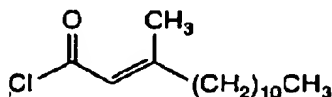
【化394】

**A30**

【0603】窒素雰囲気下室温において、クロロホルム 6.0ml 中の化合物 A28 1.20 g (5.30mmol) の攪拌した溶液に、活性化二酸化マンガン(activated manganese dioxide)(アルドリッチ・ケミカル社) 4.6 g (53.00mmol) を一度に加えた。反応懸濁液を30分間還流させ、その後混合物を室温にまで冷却し、クロロホルム 20ml で溶出してセラライト 545 のパッド 50 g 上で濾過した。一緒にした濾液を減圧下室温において濃縮した。得られた粗中間体を、テトラヒドロフラン 50ml 中に溶解し、0℃まで冷却し、その後 2-メチル-2-ブテン 4.0ml を一度に加えた。この反応溶液を、5分間にわたり二塩基性リン酸ナトリウム(フィッシャー・サイエンティフィック社)と塩化ナトリウム(イーストマン・コダック社)と水との 1 : 0.09 : 1 (w/w/v) 混合物 10.0ml の滴下によって処理した。反応混合物を、0℃でさらに30分間攪拌し、その後に混合物にチオ硫酸ナトリウム 10% 溶液 50.0ml を加えて反応を停止させ、さらに10分間攪拌した。生じた混合物を、1.0N 塩酸水溶液を用いて pH 3.0 にまで酸性化し、酢酸エチル 3 × 50ml 量で抽出した。一緒にした有機層を、飽和塩化ナトリウム溶液 1 × 50ml で洗浄し、無水硫酸ナトリウム 100.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣をシリカゲル 20.0 g 上で、ヘキサンとエチルエーテル 3 : 1 (v/v) 混合物 2.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析の使用により確認)から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、1.01 g (4.22 mmol) の化合物 A30 (Rf : 0.21 [ジエチルエーテル : ヘキサン, 3 : 7 (v/v)]) を収率 79.6% で得た。

【0604】

【化395】

**A31**

【0605】窒素雰囲気下 0℃において、無水ジクロロメタン 5.0ml 中の化合物 A30 20.8mg (0.09mmol) の攪拌した溶液に、塩化オキサリル(oxalyl chloride)(アルドリッチ・ケミカル社) 15.7 μl (0.18mmol) を2分間にわたり滴下した。反応混合物を、0℃で40分間攪拌し、その後に、混合物を、無水条件下で減圧下室温において濃縮し、真空下室温において1時間乾燥して、粗シロップ状物として化合物 A31 を得た。これは、これ以上精製せずに、次の反応に使用した。

【0606】

【化396】

**B1**

【0607】無水テトラヒドロフラン (250.0ml) 中の 1-オクチン (31.6 g, 0.287mol; アルドリッチ・ケミカル社) の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下 0℃において40分間にわたって n-ブチルリチウム (163.5ml, 0.315mol) を滴下した。この懸濁液を 25℃で1時間攪拌し、1,3-ジヨードプロパン (1,3-diiodopropane) (103.0 g, 0.349mol, アルドリッチ・ケミカル社) を10分間にわたって滴下し、生じた混合物を20時間攪拌した。完成した反応混合物を、ヘキサン 250.0ml で希釈し、氷水 40.0ml 中に注入した。この生成物を、飽和塩化ナトリウム水溶液 2 × 300.0ml 量で洗浄し、硫酸ナトリウム 500.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル (1.0kg) カラム上でヘキサンで溶出することにより精製し、ヘキサンで溶出した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させて、59.5 g (0.21mol) の化合物 B1 (Rf : 0.8 [ヘキサン]) を 78% の収率で得た。

【0608】

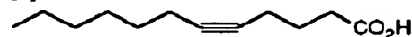
【化397】

**B2**

【0609】ジメチルスルホキシド (750.0ml) 中シアン化カリウム (potassium cyanide) (55.0 g, 0.845mol; アルドリッチ・ケミカル社) の攪拌した溶液に、30分間にわたって化合物 B1 135.0 g (0.485mol) を滴下した。この溶液を次いで 50℃で5時間攪拌し、ヘキサン 250.0ml で希釈し、水 250.0ml で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム 50.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル (2.0kg) カラム上でヘキサン/酢酸エチル 95 : 5 (v/v) で溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させ、81% の収率で 51.4 g (0.29mol) の化合物 B2 (Rf : 0.3 [酢酸エチル : ヘキサン, 5 : 95 (v/v)]) を得た。

【0610】

【化398】

**B3**

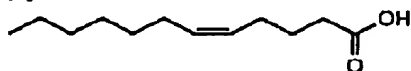
【0611】化合物 B2 (9.36 g, 0.053mol) をエチレングリコール (90.0ml; アルドリッチ・ケミカル社) に溶解し、この溶液に水酸化カリウム 8.89 g (0.158mol)

305

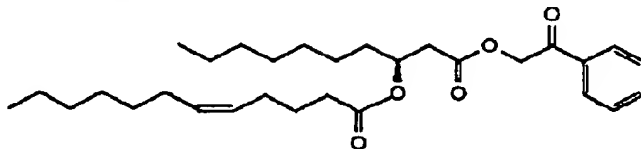
(フィッシャー・サイエンティフィック)を加えた。140℃で4時間攪拌し、25℃まで冷却した後に、反応溶液を水90.0mlで希釈し、ジクロロメタン90.0ml量で2回洗浄した。水性層を1N塩酸200.0mlで酸性化し、生成物をヘキサン(250.0ml)で抽出した。抽出物を、硫酸マグネシウム50g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、8.58g(0.04mol)の化合物B3 {Rf: 0.2 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]}を収率82%で得た。

【0612】

【化399】

**B4**

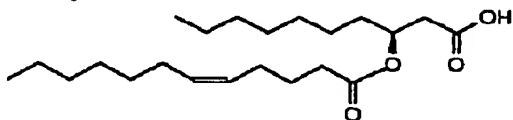
【0613】化合物B3(20.0g, 0.102mol)とリンドラ

**B5**

【0615】化合物B4(23.7g, 0.119mol)と化合物A4(32.9g, 0.107mol)とを、0℃において無水ジクロロメタン250.0mlに溶解し、この溶液に、最初に4-ジメチルアミノピリジン0.03g(0.2mmol)を、次いで1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド29.2g(0.143mol)を加えた。この溶液を25℃で2.5時間攪拌し、ヘキサン(100.0ml)で希釈し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル(2.0kg)上で酢酸エチル/ヘキサン1:9(v/v)で溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させて、48.7g(0.10mol)の化合物B5 {Rf: 0.6 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]}を84%の収率で得た。

【0616】

【化401】

**B6**

【0617】化合物B5(16.1g, 0.412mol)を氷酢酸150.0mlに溶解し、この溶液に亜鉛金属粉末24.2g(0.37mol)を0℃で加えた。反応溶液を25℃で40分間にわたり激しく攪拌し、酢酸エチル150.0mlで希釈し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル(1.0kg)カラム上で精製し、ヘキサン/酢酸エチル9:1(v/v)で溶出した。生成物含有画分(薄層クロマ

306

ー(Lindlar)触媒(すなわち、鉛で減弱させた炭酸カルシウムに担持した5%パラジウム; 86.0g)を、ヘキサン(190.0ml)中キノリン(10.0ml, 0.084mol)に加えた。反応混合物を、水素ガス下で5時間攪拌し、濾過し、蒸発させた。残渣を、ジクロロメタン10.0mlで希釈し、1N水酸化ナトリウム150.0mlで塩基性化し、水性層をジクロロメタン50.0mlで洗浄した。水性層を次に6N塩酸20.0mlで酸性化し、酢酸エチル(200.0ml)で抽出した。抽出物を、飽和塩化ナトリウム水溶液200.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム100.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、19.8g(0.1mol)の化合物B4 {Rf: 0.2 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]}を収率98%で得た。

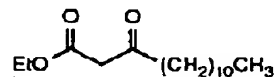
【0614】

【化400】

トグラフィー分析で確認)から溶剤を、減圧下室温において蒸発させて、10.8g(0.04mol)の化合物B6 {Rf: 0.3 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]}を収率96%で得た。

【0618】

【化402】

**C1**

【0619】還流無水テトラヒドロフラン500.0ml中活性化亜鉛101.0g(1.54mol)にエチルプロモアセテート3.0mlとシアン化ウンデシル(undecyl cyanide)67.5ml(0.308mol)を加えた(一度に; アルドリッチ・ケミカル社)。生じた混合物に、3時間にわたってエチルプロモアセテート134.0ml(1.232mol)を滴下した。混合物をさらに10分間還流させ、室温にまで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液160.0mlをゆっくりと加えて反応を停止させた。生じた不均一混合物を迅速に30分間攪拌し、次いでセライト545 500.0gに通して濾過して、粗エナミノ・エステルの透明な黄色の溶液を得た。この溶液を次に

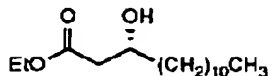
1.0N塩酸300.0mlで酸性化し、3時間攪拌し、ヘキサン1.0リットルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム1.0リットルの添加により中和した。有機層を次に飽和塩化ナトリウム水溶液400.0mlで洗浄し、硫酸ナトリウム1.0kg上で乾燥し、濾過し、減圧下において濃縮した。残渣を、シリカゲル(1.0kg)上でヘキサン/酢酸エチル6:1(v/v)で溶出することにより精製して、80.6g

307

(0.298mol) の生成物 C1 {Rf: 0.7 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4:1 (v/v)]} を 97% の収率で得た。

【0620】

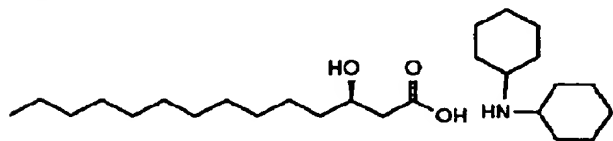
【化403】

**C2**

【0621】 [R] - 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1'-ビナフチルルテニウムジクロリドヘミトリエチルアミン錯体を、透明な橙褐色の溶液として、上述したように [R] - (+) - 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1'-ビナフチルとシクロオクタジエニルルテニウムジクロリドから製造する。無水メチルアルコール 330.0ml 中化合物 C1 311.0 g (1.15mol) の溶液を、窒素雰囲気下において、3 回の液体窒素中凍結 - 解凍真空脱気サイクル (freeze-thaw vacuum degassing cycles) により脱酸素化した。[R] - 2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1'-ビナフチルルテニウムジクロリドヘミトリエチルアミン錯体触媒の溶液を、シリンジを用いて化合物 C1 含有溶液に加えた。アルゴン下でカテーテルを用いて、反応混合物を、メチルアルコール洗浄ダウエックス (Dowex) 50×8 - 200H<sup>+</sup> 樹脂 3.0g を含む、アルゴンフラッシュ (argon-flushed) した 2.0リットル水素化ボンベ中に供給した。ボンベを水素ガスで 14 80psi まで充填し、反応混合物を 25℃ で 66 時間攪拌した。圧力が 300psi に低下したときに、過剰な水素ガスを排出し、反応混合物を濾過し、その揮発性物質を減圧下で除去して、99% の収率で 310.2 g (1.14mol) の化合物 C2 を得た。

【0622】

【化404】

**C3**

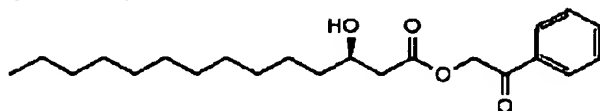
【0623】 化合物 C2 (94.4 g, 0.347mol) をテトラヒドロフラン (800.0ml) 中に溶解し、この溶液に 2.5M 酸化ナトリウム水溶液 (300.0ml, 0.75mol) を加えた。生じた混合物を、窒素雰囲気下、25℃ で 1.5 時間にわたり激しく攪拌した。反応混合物をジエチルエーテル/ヘキサン 1:1 (v/v) 1.0リットルによって希釈し、水性層を分離した。有機相をさらに水 200.0 ml で抽出し、水性相と一緒にし、一緒にした水性相を、6N 塩酸 20.0ml で酸性化した。酸性化した混合物を次にジエチルエーテル 2.0リットルで抽出し、抽出物を最初に水 1.0リットルで、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 500.0ml で洗浄し、硫酸マグネシウム 200.0 g 上で乾燥した。溶媒を減

308

圧下室温において濃縮し、得られた灰色がかった固体を熱い 60℃ アセトニトリル 2.0リットル中に溶解した。この溶液に、60℃ においてジシクロヘキシルアミン (80.0 ml, 0.40mol) を加え、生じた混合物を -20℃ にまで冷却し、わずかに灰白色の微細な針状結晶として、102.1 g (0.24mol) の化合物 C3 {Rf: 0.38 [ヘキサン: 酢酸エチル: 氷酢酸, 1:1:0.1 (v/v/v)]} を収率 71% で得た。

【0624】

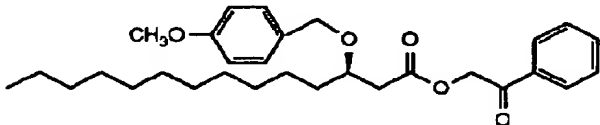
【化405】

**C4**

【0625】 窒素雰囲気下 0℃ において化合物 C3 (102.1 g, 0.24mol) を酢酸エチル 2.0リットル中に懸濁した。この懸濁液に、トリエチルアミン 37.2 g (369.0mmol) を、次いで 2-ブロモアセトフェノン 48.9 g (246.0mmol) を (一度に) 加えた。3 時間後に、反応混合物を室温にまで加温し、さらに 6 時間攪拌した。反応混合物を次に真空濾過した。残渣を酢酸エチル 400.0ml で洗浄した。濾液を最初に 0.8M 塩酸 500ml で、次いで水 500.0ml で、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 200.0ml で洗浄し、硫酸マグネシウム 300.0 g 上で乾燥した。溶剤を 50℃、減圧下で蒸発させて、灰色の凝結した固体を得、これをヘキサン 1.1リットルから再結晶させ、真空オーブン中で 50℃ で乾燥して、81.09 g (223.9mmol) の化合物 C4 {Rf: 0.65 [クロロホルム: メチルアルコール, 95:5 (v/v)]} を、灰白色 (off-white) の固体として、91% の収率で得た。

【0626】

【化406】

**C5**

【0627】 窒素雰囲気下において、3:1 (v/v) ヘキサン/ジクロロメタン 28.0ml 中の C4 2.5 g (9.18mmol) と 4A モレキュラーシーブ (4A molecular sieve) 1.0 g との懸濁液に、4-メトキシベンジルトリクロロイミデート (4-methoxybenzyltrichloroimidate) (オーディア (Audia) 等の方法、ジェイ、オルグ、ケム (J. Org. Chem.), 1989, 54, 3738 によって調製) 3.8ml (13.4mmol) を加えた。反応混合物を 0℃ にまで冷却し、純粋な三フッ化ホウ素エーテレート 63.0 μl (0.51mmol) を滴下した。5 分後に反応を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2.0 ml によって停止させ、反応混合物を 25℃ にまで加温した。

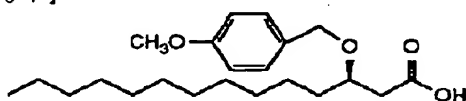


309

この混合物を次に酢酸エチル100.0ml によって抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において溶剤を濃縮した。残渣を、シリカゲル(300.0g) カラム上で酢酸エチル/ヘキサン1 : 9 (v/v) で溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析で確認)から溶剤を蒸発させて、3.1 g (7.97mmol) の化合物C5 {Rf : 0.7 [酢酸エチル : ヘキサン, 3 : 17 (v/v)]} を87%の収率で得た。

【0628】

【化407】

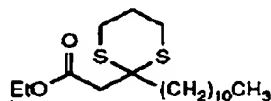


C6

【0629】化合物C5 (3.1 g) をテトラヒドロフラン (30.0ml) に溶解し、この溶液に2.5N水酸化ナトリウム16.0ml (40.0mmol)を加えた。反応混合物を、25℃で6日間(40.0ml)によってpH 5.0に調節した。反応混合物を、次に酢酸エチル300.0ml によって抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液100.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム200.0 g 上で乾燥し、濾過し、溶剤を減圧下室温において濃縮した。残渣を、シリカゲル(300.0g) のカラム上でメチルアルコール/クロロホルム [3 : 17 (v/v) ないし1 : 9 (v/v)] のグラジエントで溶出することにより精製した。各グラジエントの混合物は、溶剤100.0mlにつき2滴の水酢酸をも含んだ。合計1.46 g (4.0mmol) の化合物C6 {Rf : 0.14 [ヘキサン : 酢酸エチル, 2 : 1 (v/v)]} が、50%の収率で得られた。

【0630】

【化408】



C7

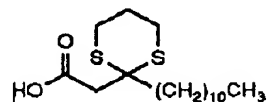
【0631】化合物C1 (2.04 g, 7.96mmol) を乾燥ジエチルエーテル25.0mlに溶解した。この溶液に、窒素雰囲気下0℃において、1,3-プロパンジチオール (0.8ml, 7.97mmol; 一度に、アルドリッチ・ケミカル社) を加えた。次に三フッ化ホウ素エーテル1.0ml (8.13mmol) を、2分間にわたり滴下した。反応混合物を0℃で30分間、室温で48時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200.0ml)中に注ぎ入れ、さらに30分間攪拌した。この溶液をヘキサン50.0ml量で3回抽出した。一緒にした有機画分を、飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlで洗浄し、硫酸マグネシウム50.0g 上で乾燥し、濾過し、

310

減圧下室温において濃縮した。生成物を、シリカゲル(200.0g) カラム上で酢酸エチル/ヘキサンの0 ~ 5 : 95 (v/v) グラジエント 2.0リットルで溶出することにより精製した。精製した化合物C7 {Rf : 0.44 [ヘキサン : 酢酸エチル, (95 : 5)]} 含有画分を濃縮し、次の合成反応に用いた。

【0632】

【化409】

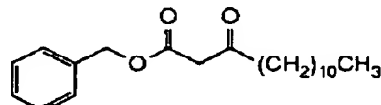


C8

【0633】化合物C7 2.88 g (8.01mmol) をテトラヒドロフラン (20.0ml) 中に溶解し、この溶液に2.5M水酸化ナトリウム水溶液10.0mlを加えた。反応混合物を100℃に加熱し、16時間攪拌し、室温にまで冷却し、1.0N塩酸10.0mlによってpH 2.0に調節し、酢酸エチル200.0ml で抽出した。有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液50ml で洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。精製は、シリカゲル(300.0g) カラム上で、最初にヘキサン/酢酸エチル4 : 1 (v/v) 1.0リットルで、次にクロロホルム/メチルアルコール/水酢酸9 : 1 : 0.1 (v/v/v) 1.0リットルで溶出することにより行った。減圧下室温において生成物一含有画分(薄層クロマトグラフ分析によって確認)から溶剤を蒸発させて、2.10 g (6.33mmol) の化合物C8 {Rf : 0.20 [ヘキサン : 酢酸エチル, 2 : 1 (v/v)]} を収率79%で得た。

【0634】

【化410】



D1

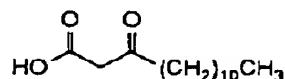
【0635】窒素雰囲気下室温において、無水テトラヒドロフラン 2.5リットル中活性化亜鉛粉末1004.0g (15.4mmol)の機械的攪拌懸濁液に、ベンジルブロモアセテート30.0ml (0.19mmol)を10分間滴下した。反応混合物を還流するまでに加熱し、n-ウンデシルシアニド(アルドリッチ・ケミカル社) 712.0ml (3.25mmol) を15分間にわたり滴下し、さらにベンジルブロモアセテート(アルドリッチ・ケミカル社) 1.00リットル (6.3mmol) を4時間にわたり滴下した。さらに1時間還流した後、反応混合物を室温にまで冷却し、飽和炭酸カリウム水溶液 3.0リットル中に徐々に注ぎ入れた。生じた溶液に、セライト545 1.0kgを添加し、この不均一混合物を、酢酸エチル4 x 1.0リットル量によって溶出してセライト545

311

200.0 g のパッドに通して濾過した。濾液を分離し、水性層を酢酸エチル 2 × 500.0ml 量で抽出した。一緒にした有機層を、飽和塩化ナトリウム水溶液 500.0ml 量で洗浄し、硫酸ナトリウム 100 g 上で乾燥し、濾過し、真空下で乾燥するまで濃縮した。粗橙色油状物をヘキサン 1.0 リットルと 1.0N 塩酸 1.0 リットルとの二相系中で室温において激しく攪拌し、濃塩酸 80ml を 3 時間にわたって滴下した。この最終の不均一溶液をさらに 20 分間攪拌した後に、層を分離し、水性層をヘキサン 2 × 200ml 量で抽出した。一緒にした有機層を、最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500.0ml で、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 500.0ml で洗浄し、硫酸ナトリウム 100 g 上で乾燥し、濾過し、真空下で乾燥するまで濃縮した。粗橙色液を、シリカゲル 2.5kg 上でヘキサン：酢酸エチル 9 : 1 (v/v) 12.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、884.7 g (2.66mol) の化合物 D1 {Rf : 0.67 [ヘキサン：酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]} を、黄色の固体として 82% の収率で得た。

【0636】

【化411】

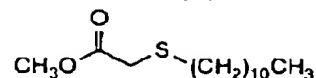
D2

【0637】窒素雰囲気下で、メチルアルコール 110.0ml 中化合物 D1 17.9 g (53.9mmol) の攪拌した溶液に、炭素に担持した 20% 水酸化パラジウム (20% palladium hydroxide on carbon) (アルドリッチ ケミカル社) 0.9 g を加えた。生じた懸濁液を水素ガスでバージし、減圧下で 3 回排気させ、次いで大気圧室温において水素ガス雰囲気下で 1 時間攪拌した。完成した反応混合物を、ジクロロメタン 100ml で希釈し、セラライト 545 の 50.0g パッド上で濾過し、生じたフィルターケーキをジクロロメタン 2 × 50.0ml 量で洗浄した。一緒にした濾液を、減圧下室温において濃縮した。粗生成物を、シリカゲル 200.0 g 上でクロロホルム：メチルアルコール 9 : 1 (v/v) 2.0 リットルで溶出することにより精製した。減圧下室温において、生成物含有画分（薄層クロマトグラフィー分析により確認）から溶剤を蒸発させ、真空下室温において 30 分間乾燥して、11.5 g (47.5mmol) の化合物 D2 {Rf : 0.56 [クロロホルム：メチルアルコール：酢酸, 9 : 1 : 0.1 (v/v/v)]} を、白色の固体として 88% の収率で得た。化合物 D2 は、分解を避けるため直ちに次の反応に用いた。

【0638】

【化412】

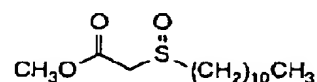
312

E1

【0639】窒素雰囲気下 0℃において、無水テトラヒドロフラン 2.0 リットル中のメチルチオグリコレート (アルドリッチ ケミカル社) 1000.0 g (9.42mol) の激しく攪拌した溶液に、トリエチルアミン 1312.0ml (9.41 mol) を加え、次いで 1-ヨードウンデカン (アルドリッチ ケミカル社) 2138.0ml (9.42mol) を 12 時間にわたって滴下した。反応混合物を室温まで加温し、さらに 24 時間攪拌し、酢酸エチル 2.0 リットルによって希釈し、最初に 1.0N 塩酸水溶液 1.0 リットルによって、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1.0 リットルによって、最後に飽和塩化ナトリウム水溶液 1.0 リットルによって洗浄した。有機層を硫酸ナトリウム 500.0 g 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮して、化合物 E1 {Rf : 0.69 (ヘキサン：酢酸エチル, 4 : 1 (v/v))} 2230.0 g を得、これを次の工程にこれ以上精製せずに用いた。

【0640】

【化413】

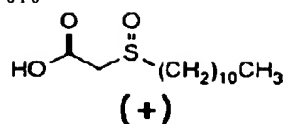
E2

【0641】10℃のアセトン 5.2 リットル及び水 5.2 リットル中の粗化合物 E1 2100.0 g (~8.07mol) の攪拌した溶液に、パーオキシ硫酸カリウム (オキシソル、アルドリッチ・ケミカル社) 5.0kg (8.13mol) を粉末添加オートを用いて 3 時間にわたって少量ずつ加えた。混合物を 0℃に加温し、さらに 2 時間攪拌し、0℃においてチオ硫酸ナトリウムの 3.0M 水溶液 3.0 リットルによって反応を停止させた。混合物をジクロロメタン 8.0 リットルと水 4.0 リットルとによって希釈し、セラライト 545 50.0g パッドに通して濾過し、生じたフィルターケーキをクロロホルム 3 × 500.0ml 量で溶出した。一緒にした濾液を最初に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10.0 リットルによって、次に飽和塩化ナトリウム水溶液 20.0 リットルによって洗浄し、有機層を硫酸ナトリウム 2.5kg 上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。生じた固体をヘキサン 8.0 リットルによって洗浄して、粗生成物を精製して、化合物 E2 (融点 (m.p.) 62.6 ~ 63.5℃) {Rf : 0.2 (ヘキサン：酢酸エチル, 1 : 1 (v/v))} 1541.0 g (5.58mol) を白色固体として 69% 収率で得た。

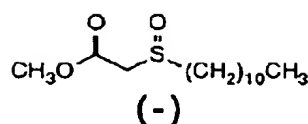
【0642】

【化414】

313

**E3**

314

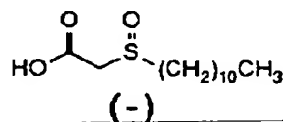
**E4**

【0643】トルエン 6.0リットル及び0.05M リン酸塩緩衝液の水溶液48.0リットル中の化合物E2 1644.0 g

(5.95mol)の攪拌した溶液に、リパーゼ〔PS-800, アマノイントル エンザイム社、バージニア州トロイ〕1 2.0 gを室温において加えた。反応混合物を室温において24時間攪拌し、さらにリパーゼ (PS-800) 11.9 gを加え、最終的懸濁液を96時間攪拌した。生じた混合物を1.0N塩酸水溶液約 4.0リットルによってpH1.0に酸性化し、クロロホルム 6.0リットルによって希釈し、層を分離した。水層をクロロホルム5×1.0 リットル量で抽出し、一緒にした有機層を硫酸ナトリウム500.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物を酢酸エチル 6.0リットル中に懸濁させ、60℃に加温し、次いで室温にまで冷却し、生じた固体を酢酸エチル 2×500.0ml 量で洗浄した。粗固体を酢酸エチル10.0リットルから2回再結晶して、化合物E3 305.0 g (1.16mol, m.p. 80.4 ~ 81.8℃)を19.5%収率で得た。一緒にした母液を減圧下室温において濃縮し、シリカゲル 2.0kg上で、最初にヘキサン4.0 リットルによって、次に4 : 1 (v/v) ヘキサン : 酢酸エチル 6.0リットルによって、次にクロロホルム 4.0リットルによって、最後に9 : 1 : 0.1 (v/v/v) クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 10.0リットルによって溶出することにより精製した。生成物含有画分 (薄層クロマトグラフィー分析によって確認) から減圧下室温において溶剤を蒸発させ、真空下室温において一晚乾燥して、E3 [Rf : 0.12 (クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸, 9 : 1 : 0.1 (v/v/v))] 90.0 g (0.34mol, 5.8 % 収率) と、E3とE4との混合物300.0 gと、E4 [Rf : 0.63 (クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸, 9 : 1 : 0.1 (v/v/v))] 500.0 g (1.81mol, 30.4%収率とを得た。

【0644】

【化415】

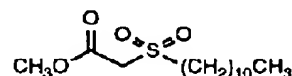
**E5**

【0645】室温において、メチルアルコール 5.0リットル中の化合物E4 500.0 g (1.81mol)の溶液に、2.0N水酸化ナトリウム水溶液 2.0リットルを、pH範囲11~12に達するまで、滴下した。混合物を1時間攪拌し、2.0N

塩酸水溶液 2.0リットルによってpH 2.0~3.0に混合物を酸性化し、クロロホルム4.0 リットルによって希釈した。層を分離し、水性層をクロロホルム3×1.0 リットル量で抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウム500.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗固体を酢酸エチル 6.0リットルから4回再結晶して、純粋なE5 [Rf : 0.12 (クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸, 9 : 1 : 0.1 (v/v/v))] 167.0 g (0.64mol, m.p. 81.2 ~ 82.1℃)を35.2%収率で得た。減圧下室温における母液の濃縮によって、さらに250.0 gの粗E5を得た。

【0646】

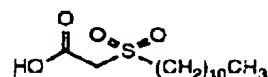
【化416】

**E6**

【0647】0℃の無水ジクロロメタン20.1ml中の粗化合物E1 1.07 g (3.85mmol)の攪拌した溶液に、3-クロロパーオキシ安息香酸2.86 g (7.7mmol)を10分間にわたって少量ずつ加えた。混合物を1時間攪拌し、3.0Mチオ硫酸ナトリウム水溶液10.0mlを加えて0℃において徐々に反応を停止させた。次に、混合物をジクロロメタン100.0mlによって希釈し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100.0ml、飽和塩化ナトリウム水溶液100.0mlによって洗浄し、生ずる有機層を硫酸ナトリウム100.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物をヘキサンからの再結晶によって精製して、化合物E6 [Rf : 0.67 (ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1 (v/v))] 970.0mg (3.32mmol)を得た。

【0648】

【化417】

**E7**

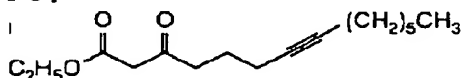
【0649】室温において、メチルアルコール15.0ml中のE6 970.0mg (3.32mmol)の溶液に、1.0N水酸化ナトリウム水溶液4.0mlを加えた。混合物を1時間攪拌した後、生じた混合物を2.0N塩酸水溶液4.0mlによって酸性化した。最終混合物をクロロホルム100.0mlによって希釈し、層を分離し、水性層をクロロホルム3×100.0ml

315

量によって抽出した。一緒にした有機層を硫酸ナトリウム100.0 g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗固体化合物E7をこれ以上精製せずに用いた。

【0650】

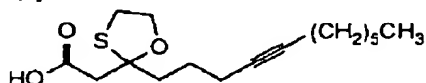
【化418】

**G1**

【0651】無水テトラヒドロフラン50ml中の活性化亜鉛粉末 5.5 g (84.1mmol) の還流する機械的攪拌懸濁液に、エチルブROMアセテート 1.0ml (9.0mmol)を窒素雰囲気下において1分間にわたって滴下した。化合物B2 3.0 g (16.9mmol)を次に一度に加えた後に、エチルブROMアセテート 7.4ml (66.7mmol)を45分間にわたって滴下した。10分間還流した後に、反応混合物を室温に冷却し、テトラヒドロフラン170.0mlによって希釈し、50%飽和炭酸カリウム水溶液22.0mlの10分間による滴下によって反応を停止させた。生じた懸濁液を30分間攪拌して(この後に攪拌を中断した)、亜鉛固体からテトラヒドロフラン溶液をデカントし、亜鉛固体をさらにテトラヒドロフラン4×50.0mlによって洗浄した。生じた生成物溶液を一緒にし、1.0N塩酸17.0mlと共に激しく攪拌し、2時間攪拌し、減圧下室温において濃縮した。残渣をジクロロメタン200.0ml中に溶解し、有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50.0ml量によって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮した。粗生成物をシリカゲル200.0 g上で、10:1 (v/v) ヘキサン:酢酸エチル 3.0リットルによって溶出することにより精製した。生成物含有画分(薄層クロマトグラフィー分析によって確認)から減圧下室温において溶剤を蒸発させて、真空中室温において一晚乾燥して、化合物G1 (Rf: 0.65 (ヘキサン:酢酸エチル, 4:1 (v/v))) 3.52 g (13.2mmol)を無色透明油状物として78.2%収率で得た。

【0652】

【化419】

**G2**

【0653】無水ジエチルエーテル7.0ml及びメルカプトエタノール(アルドリッチ・ケミカル社) 434.0 μl (6.22mmol)の中の化合物G1 1.5 g (5.64mmol)の攪拌した溶液に、窒素雰囲気下0℃において、ホウ素トリフルオロエーテレート(boron trifluoroetherate) 76 2.0 μl (6.20mmol)を5分間にわたって滴下した。混

316

合物を室温にまで加温し、室温において16時間攪拌し、0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10.0mlによって反応を停止させ、さらに5時間攪拌した。生じた混合物をジエチルエーテル3×50.0ml量によって抽出し、一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液50.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム50.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下真空において濃縮した。粗生成物をテトラヒドロフラン14.0ml中に溶解し、2.5M水酸化ナトリウム水溶液7.0mlと混合し、80℃において16時間攪拌し

10 た。最終的反應混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル3×10.0ml量によって抽出し、水性層を1.0N塩酸水溶液によってpH2.0に酸性化した。生じた水性懸濁液をジエチルエーテル3×10.0ml量によって抽出し、一緒にした有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液10.0mlによって洗浄し、硫酸ナトリウム20.0g上で乾燥し、濾過し、減圧下室温において濃縮し、真空中室温において一晚乾燥して、粗化合物G2 (Rf: 0.6 (ヘキサン)) 1.40 g (4.68mmol)を83%収率で得た。この生成物をこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

20 【0654】以下では、ここに述べる化合物の特性及びそれらの効果の試験に用いる分析を述べる。これらの実施例は本発明を説明するものであり、限定するものではない。

#### 【0655】実施例2

本発明に係わる化合物の特性

#### 化合物2

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.08ppm (1H, d, J=1.71Hz), 5.8 (1H, β, d, J=1.22Hz), 5.48-5.10 (3H, m), 4.32-3.80 (3H, m), 2.33-1.92 (15H, m, s)

#### 30 化合物3

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.52-7.30ppm (5H, m), 5.52 (2H, d), 5.32 (2H, m), 4.61 (1H, m), 4.33 (1H, dd), 4.12 (1H, dd), 2.18 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.03 (3H, s)

#### 化合物4

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.48-7.12ppm (5H, m), 5.51 (1H, s), 4.20 (1H, s), 4.02 (1H, s), 3.97-3.68 (4H, m)

#### 化合物5

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.49-7.39ppm (5H, m), 5.78 (1H, s), 4.39 (1H, d), 4.26 (1H, dd), 4.01 (1H, ddd), 3.81 (1H, d), 3.77 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.43 (3H, s), 1.37 (3H, s)

40

#### 化合物6

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.30ppm (1H, dd, J=1.50, 6.11Hz), 4.72 (1H, dd, J=1.79, 6.07Hz), 4.34 (1H, d, J=7.39Hz), 3.94 (1H, dd, J=5.48, 10.92Hz), 3.84-3.71 (3H, m), 1.53 (3H, s), 1.43 (3H, s)

#### 化合物7

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.33ppm (1H, dd, J=1.46, 6.11Hz), 5.32 (1H, dt, J=1.7, 1.7, 7.8Hz), 4.76 (1H, dd, J=2.0, 6.1Hz), 4.03 (1H, dd, J=1.71, 7.81Hz), 3.97 (1H, m), 3.87-

50

317

3.76(2H,m), 2.09(3H,s), 1.52(3H,s), 1.41(3H,s)

化合物 8

Rf : 0.21 [メチルアルコール : クロロホルム, 5 : 95 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.61ppm(1H,d,J=8.79Hz), 5.13(1H,t,J=9.5Hz), 3.91(1H,dd,J=5.37,10.98Hz), 3.75(1H,t,J=10.25Hz), 3.68(1H,t,J=9.76Hz), 3.56(1H,dd,J=8.79,9.52Hz), 3.49(1H,m), 2.15(3H,s), 1.46(3H,s), 1.38(3H,s)化合物 9<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.46ppm(1Hβ,t,J=10.0Hz), 5.34(1Hα,t), 5.00(1Hβ,t,J=9.7Hz), 4.78(1Hα,dd,J=5.1,7.8Hz), 4.04-3.64(mH), 3.41-3.23(mH), 2.12(3H,s), 1.45(3Hα,s), 1.44(3Hα,s), 1.39(1Hβ,s), 1.35(3Hβ,s)化合物 10a<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.78ppm(1H,s), 6.42(1H,d,J=3.9Hz), 5.48(1H,t,J=9.52Hz), 3.95-3.86(2H,m), 3.82-3.79(2H,m), 3.59(1H,dd,J=3.67,10.3Hz), 2.15(3H,s), 1.47(3H,s), 1.39(3H,s)化合物 10b<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.80ppm(1H,s), 5.88(1H,d,J=7.9Hz), 5.09(1H,t,J=10.0Hz), 3.95(1H,dd), 3.75(2H,m), 3.48(1H,ddd), 2.05(3H,s), 1.68(3H,s), 1.39(3H,s)化合物 11a<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.43ppm(1H,m), 6.76(2H,m), 5.46(1H,t), 4.99(1H,d), 4.75(1H,d), 4.70(1H,d), 4.51(1H,t), 3.97(3H,s), 3.94(3H,s), 3.81(1H,m), 3.76(1H,m), 3.10(1H,dd), 2.10(3H,s), 1.46(3H,s), 1.35(3H,s)化合物 11b<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.95-6.80ppm(3H,m), 5.92(1H,t,J=10.0Hz), 4.85(1H,d), 4.61(1H,d), 4.50(1H,d,J=8.0Hz), 3.95(1H,dd), 3.88(1H,t,J=10.4Hz), 3.80(1H,t,J=9.3Hz), 3.63(1H,t,J=9.0Hz), 3.46(1H,dd,J=9.0,10.0Hz), 3.29(1H,m), 2.11(3H,s), 1.46(3H,s), 1.35(3H,s)化合物 12<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.98-6.84ppm(3H,m), 4.86(1H,d), 4.62(1H,d), 4.46(1H,d), 3.96(1H,dd), 3.90(6H,s), 3.83(1H,t), 3.60(1H,t), 3.50-3.40(2H,m), 3.23(1H,m), 1.52(3H,s), 1.42(3H,s)化合物 13<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.94-6.82ppm(3H,m), 5.93(1H,m), 5.35(1H,d,J=17.09Hz), 5.25(1H,d,J=10.26Hz), 5.09(1H,m), 4.92(1H,t,J=9.53Hz), 4.84(1H,d,J=11.23Hz), 4.60(2H,m), 4.50(1H,d,J=7.81Hz), 3.95(1H,dd,J

318

=5.35,10.99Hz), 3.88(3H,s), 3.87(3H,s), 3.79(1H,t,J=4.88Hz), 3.62(1H,t,J=9.77Hz), 3.21(1H,m), 2.78(1H,m), 2.62(1H,m), 1.7-1.56(mH), 1.45(3H,s), 1.35(3H,s), 1.27-1.24(mH), 0.86(3H,t)

化合物 14<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.98-6.82ppm(3H,m), 5.91(1H,m), 5.37(1H,dd), 5.29(1H,d), 5.10(1H,m), 4.88-4.79(2H,m), 4.68-4.60(2H,m), 4.50(1H,d), 3.94(3H,m), 3.89(3H,s), 3.88(3H,s), 3.84(1H,m), 3.64(1H,m), 3.48-3.35(2H,m), 2.75-2.62(2H,m), 1.80-1.62(2H,m), 1.42-1.20(mH), 0.86(3H,t)化合物 15<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.95-6.81ppm(3H,m), 5.90(1H,m), 5.35(1H,dd,J=1.46,17.33Hz), 5.30(1H,dd,J=1.22,10.49Hz), 5.08(1H,m), 4.86(1H,d,J=11.47Hz), 4.82(1H,t,J=9.1Hz), 4.60(3H,m), 4.43(1H,d,J=7.65Hz), 3.91(1H,m), 3.88(3H,s), 3.87(3H,s), 3.52(1H,dt,J=2.0,9.28,9.28Hz), 3.42(1H,dd,J=8.05,10.5Hz), 3.35(1H,m), 2.75(1H,dd,J=7.57,15.39Hz), 2.66(1H,dd,J=4.88,15.38Hz), 1.78-1.62(mH), 1.40-1.20(mH), 0.91(9H,s), 0.86(3H,t), 0.10(3H,s), 0.09(3H,s)化合物 16<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.94-6.82ppm(3H,m), 5.99-5.84(2H,m), 5.33(2H,m), 5.26(2H,m), 5.06(1H,m), 5.00(1H,t), 5.88(1H,d), 5.81(1H,t), 4.66-4.56(5H,m), 4.44(1H,d,J=8.05Hz), 3.88(3H,s), 3.87(3H,s), 3.80(1H,m), 3.56-3.48(2H,m), 2.71-2.59(2H,m), 1.65(mH), 1.49-1.29(mH), 0.90(9H,s), 0.89-0.86(3H,m), 0.86(6H,s)化合物 17<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.94-6.82ppm(3H,m), 5.95-5.86(2H,m), 5.36(2H,d), 5.25(2H,t), 5.04(2H,m), 4.86(2H,m), 4.62(5H,m), 4.50(1H,d,J=8.05Hz), 3.88(3H,s), 3.87(3H,s), 3.84(1H,m), 3.67(1H,dd,J=4.15,12.7Hz), 3.48(1H,m), 2.72-2.60(2H,m), 1.73-1.50(mH), 1.40-1.28(mH), 0.91-0.82(3H,m)化合物 18<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.96-6.80ppm(3H,m), 5.39(1H,m), 5.30(1H,m), 5.20(1H,m), 4.90(1H,t), 4.84(1H,d), 4.61(1H,d), 4.51(1H,d), 3.96(1H,dd), 3.89(3H,s), 3.88(3H,s), 3.80(1H,t), 3.65(1H,t), 3.46(1H,dd), 3.29(1H,m), 2.69(1H,dd), 2.58(1H,dd), 2.28(1H,t), 2.10-1.96(2H,m), 1.72-1.58(2H,m), 1.42(3H,s), 1.35(3H,s), 1.32-1.18(mH), 0.89-0.82(6H,m)化合物 19<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.98-6.82ppm(3H,m), 5.42(1H,m), 5.30(1H,m), 5.12(1H,m), 4.88(1H,d), 4.82(1H,t), 4.65(1H,d), 4.49(1H,d), 3.94(1H,m), 3.90(3H,s), 3.89(3H,s), 3.83(1H,m), 3.60(1H,t), 3.46-3.35(2H,m), 2.30(2H,t), 2.09-1.98(4H,m), 1.67(mH), 1.40-1.22

(mH), 0.91-0.85(6H, m)

化合物20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.94-6.81ppm(3H, m), 5.94(1H, m), 5.39-5.26(4H, m), 5.13(1H, m), 4.86(1H, d), 4.79(1H, m), 4.68-4.59(mH), 4.52(1H, d), 4.42(2H, m), 3.88(3H, s), 3.87(3H, s), 3.52(2H, m), 3.45(1H, t, J=8.06Hz), 2.60(2H, m), 2.30(2H, t), 2.10-1.95(4H, m), 1.70-1.53(mH), 1.40-1.27(mH), 0.88-0.84(6H, m)

化合物21

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.94-6.80ppm(3H, m), 5.97-5.83(3H, m), 5.40-5.22(8H, m), 4.96(1H, dd, J=9.28, 10.26Hz), 4.84(1H, d, J=11.48Hz), 4.68-4.29(11H, m), 3.87(3H, s), 3.86(3H, s), 3.60(1H, m), 3.49(1H, dd, J=8.06, 10.26Hz), 2.68(2H, t), 2.26(2H, q), 2.08-1.90(4H, m), 1.70-1.65(mH), 1.32-1.18(mH), 0.84(6H, m)

化合物22

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95-5.84ppm(3H, m), 5.59(1H3β, t), 5.40-5.21(9H, m), 5.03(1H3α, t), 4.76-4.22(10H, m), 3.42(1H2β, dd, J=8.05, 10.5Hz), 3.20(1H2α, dd, J=3.17, 10.5Hz), 2.76-2.62(2H, m), 2.30-2.23(2H, m), 2.09-1.95(4H, m), 1.70-1.65(mH), 1.35-1.18(mH), 0.90-0.80(6H, m)

化合物23A

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.85ppm(1H, s), 6.45(1H, d, J=3.66Hz), 5.96-5.84(3H, m), 5.57(1H, dd, J=9.03, 10.74Hz), 5.41-5.22(9H, m), 4.60-4.42(8H, m), 4.32(1H, dd, J=3.91, 11.97Hz), 4.18(1H, d, J=8.79Hz), 3.58(1H, dd, J=3.0, 10.0Hz), 2.80-2.67(2H, m), 2.29(2H, t), 2.06-1.95(4H, m), 1.70-1.59(mH), 1.35-1.25(mH), 1.81-1.90(6H, m)

化合物23B

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.80ppm(1H, s), 5.98-5.82(3H, m), 5.72(1H, d), 5.42-5.22(9H, m), 5.15(1H, t), 4.62-4.41(8H, m), 4.23(2H, m), 3.72(1H, t), 2.81-2.68(2H, m), 2.30(2H, m), 2.10-1.96(4H, m), 1.71-1.52(mH), 1.37-1.15(mH), 0.88(6H, m)

化合物24

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95-5.86ppm(3H, m), 5.99-5.83(5H, m), 5.40-5.22(12H, m), 5.10-5.22(2H, m), 4.91(1H, d, J=10.7Hz), 4.68(1H, dd), 4.64-4.43(10H, m), 4.33(1H, q), 4.27(1H, dd, J=4.9, 12.8Hz), 4.00(1H, d, J=9.9Hz), 3.89(3H, s), 3.88(3H, s), 3.75(2H, m), 3.60(1H, m), 3.54(1H, dd, J=7.9, 9.8Hz), 3.47(1H, dd, J=8.6, 11.0Hz), 2.78-2.58(4H, m), 2.30-2.23(2H, t), 2.03-1.95(4H, m), 1.70-1.59(2H, m), 1.39-1.25(mH), 0.90-0.82(9H, m)

化合物25

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.23ppm(1H, m), 6.92-6.82(2H, m), 5.98-5.85(5H, m), 5.40-5.21(12H, m), 5.08-4.99(2H, m), 4.85(1H, m), 4.62-4.42(10H, m), 4.38-4.23(2H,

m), 3.89(6H, s), 3.75-3.61(2H, m), 2.96(1H, dd), 2.72(1H, dd), 2.61(2H, m), 2.29-2.15(2H, m), 2.02-1.94(4H, m), 1.70-1.52(mH), 1.38-1.20(mH), 0.91-0.82(9H, m)

化合物26

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.29ppm(2H, d), 7.16(2H, d), 6.91-6.85(7H, m), 6.40(1H, d), 6.08(1H, d), 5.98-5.85(5H, m), 5.40-5.15(13H, m), 5.07(1H, t), 4.98(1H, m), 4.76-4.23(mH), 3.98(1H, q), 3.84(3H, s), 3.83(2H, m), 3.82(3H, s), 3.79(3H, s), 3.77(3H, s), 3.82(3H, m), 3.60-3.50(2H, m), 2.70-2.42(4H, m), 2.36-2.22(4H, m), 2.07-1.96(2H, m), 1.68-1.36(mH), 1.33-1.15(mH), 0.91-0.82(15H, m)

化合物27

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.35ppm(1H, d), 6.12(1H, d), 5.98-5.82(5H, m), 5.44-5.21(13H, m), 5.00(1H, m), 4.94(1H, d), 4.68-4.48(mH), 4.32(1H, dd), 4.26-4.15(2H, m), 4.00(1H, m), 3.92-3.82(2H, m), 3.79-3.65(2H, m), 3.58(1H, dd), 2.68-2.49(4H, m), 2.41-2.22(6H, m), 2.09-1.97(4H, m), 1.70-1.19(mH), 0.91-0.80(15H, m)

化合物28

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.80ppm(1H, d, J=8.2Hz), 6.52(1H, d, J=7.6Hz), 6.01-5.84(5H, m), 5.72(1H, dd, J=2.7, 7.5Hz), 5.45-5.17(13H, m), 5.02-4.90(2H, m), 4.94(1H, d, J=8.1Hz), 4.67-4.33(mH), 4.39-4.28(3H, m), 4.12(1H, m), 3.99-3.85(3H, m), 3.89-3.68(4H, m), 2.64-2.52(4H, m), 2.36-2.12(6H, m), 2.10-1.95(4H, m), 1.70-1.15(mH), 0.91-0.81(15H, m)

化合物29

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.30ppm(1H, d), 6.55(1H, d), 6.00-5.85(5H, m), 5.78(1H, dd), 5.44-5.19(13H, m), 5.10-4.82(3H, m), 4.67-4.46(mH), 4.38-4.28(2H, m), 4.15(1H, m), 4.00-3.86(2H, m), 3.86-3.60(mH), 3.40-3.34(4H, m), 2.66-2.42(6H, m), 2.37-2.22(6H, m), 2.08-1.96(4H, m), 1.69-1.20(mH), 0.87(15H, m)

化合物30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.38ppm(1H, d), 7.09(1H, d), 6.00-5.83(5H, m), 5.71(1H, m), 5.43-5.19(13H, m), 5.01(1H, m), 4.87(2H, m), 4.68-4.44(mH), 4.40-4.36(mH), 4.18(1H, m), 3.93(1H, dd), 3.76(1H, q), 3.71-3.62(2H, m), 3.38(2H, q), 3.32(2H, q), 2.68-2.41(8H, m), 2.28-2.20(2H, t), 2.07-1.95(4H, m), 1.68-1.48(mH), 1.35-1.12(mH), 0.90-0.81(15H, m)

類縁体 B214(化合物31)

Rf : 0.43 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) 12.22分

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v) δ : 5.40ppm(1H, m), 5.17(1H, m), 5.09(1H, m), 5.00(2H, m), 4.96(1H, t, J=10.0Hz), 4.48(1H, d), 4.02(2H, m), 3.90-3.60(mH), 3.4

321

5 (1H, m), 3.34 (1H, t, J=9.6Hz), 3.26-3.13 (mH), 2.48-2.20 (mH), 2.06 (2H, t), 1.84 (4H, m), 1.45-1.00 (mH), 0.65 (15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>: CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 205.26ppm, 205.16, 173.71, 172.57, 170.52, 168.10, 167.45, 130.63, 127.93, 100.63, 94.55, 74.64, 72.74, 72.42, 71.60, 69.82, 67.95, 67.64, 59.95, 53.57, 43.03, 42.79, 41.74, 38.26, 36.78, 34.63, 33.91, 33.47, 31.51, 31.46, 31.43, 31.38, 29.25, 29.21, 29.15, 29.12, 29.08, 29.06, 28.96, 28.93, 28.86, 28.74, 28.65, 28.56, 26.79, 26.12, 25.15, 24.78, 24.53, 23.00, 22.91, 22.24, 22.22, 13.51

$^{31}\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>: CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 1.31ppm, -1.40

#### 化合物32

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.89-6.80ppm (3H, m), 6.68 (1H, d, J=8.79Hz), 6.56 (1H, d, J=8.05Hz), 5.95-5.86 (5H, m), 5.41-5.28 (13H, m), 4.97 (1H, m), 4.80 (1H, t, J=9.7Hz), 4.72 (1H, d, J=8.5Hz), 4.60 (mH), 4.48 (2H, m), 4.30 (2H, m), 3.97 (2H, t), 3.89 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.77-3.74 (2H, m), 3.68-3.60 (2H, m), 3.00-2.56 (mH), 2.26 (2H, t), 2.09-1.04 (mH), 0.88-0.84 (15H, m)

#### 化合物33

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.83ppm (1H, d, J=7.33Hz), 6.59 (1H, d, J=9.03Hz), 5.94-5.86 (5H, m), 5.47 (1H, t, J=7.1Hz), 5.40-5.30 (12H, m), 5.00 (1H, m), 4.68-4.45 (mH), 4.38 (1H, q), 4.32-4.20 (2H, m), 3.83-3.69 (2H, m), 3.41 (1H, q), 2.98-2.56 (8H, m), 2.27 (2H, t), 2.07-1.90 (mH), 1.67-1.52 (mH), 1.35-1.15 (mH), 0.89-0.85 (15H, m)

#### 化合物34

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.39ppm (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.00-5.83 (7H, m), 5.70 (1H, dd), 5.43-5.20 (13H, m), 5.01 (1H, m), 4.88 (1H, m), 4.65-4.45 (mH), 4.40-4.25 (2H, m), 4.18 (1H, m), 3.92 (1H, dd), 3.75 (1H, q), 3.67 (1H, m), 3.39 (2H, d), 3.32 (2H, q), 2.67-2.42 (4H, m), 2.24 (2H, t), 2.07-1.92 (2H, m), 1.74-1.46 (mH), 1.35-1.24 (mH), 0.91-0.82 (15H, m)

#### 化合物36

Rf: 0.77 [ヘキサソ: 酢酸エチル, 1:1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.92ppm (1H, t, J=9.0Hz), 4.62 (1H, d, J=7.9Hz), 3.88 (1H, dd), 3.77 (1H, t), 3.64 (1H, t), 3.30 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.44 (3H, s), 1.35 (3H, s), 0.89 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.11 (3H, s)

#### 化合物37

Rf: 0.37 [ヘキサソ: 酢酸エチル, 3:1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.70ppm (1H, d, J=7.5Hz), 3.86 (1H, dd, J=3.0, 8.35Hz), 3.77 (1H, t, J=10.3Hz), 3.57 (1H, t, J=9.29Hz), 3.45 (1H, m), 3.30 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.42 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.14 (3H, s), 0.13 (3H, s)

322

#### 化合物38

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.90ppm (1H, m), 5.35 (1H, dd, J=1.46, 17.36Hz), 5.23 (1H, d, J=10.49Hz), 5.08 (1H, m), 4.90 (1H, t, J=10.01Hz), 4.60 (3H, m), 3.86 (1H, dd, J=5.61, 10.98Hz), 3.74 (1H, t, J=10.5Hz), 3.62 (1H, t, J=9.52Hz), 3.30 (2H, m), 2.75 (1H, dd, J=7.0, 15.8Hz), 2.63 (1H, dd, J=6.35, 15.63Hz), 1.65 (mH), 1.42 (3H, s), 1.32 (3H, s), 1.24 (mH), 0.89 (9H, s), 0.86 (3H, t), 0.12 (3H, s), 0.10 (3H, s)

#### 化合物39

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.90ppm (1H, m), 5.38 (1H, dd), 5.29 (1H, d), 5.07 (1H, m), 4.81 (1H, t), 4.62 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.62 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.31 (1H, dd), 2.79 (2H, m), 1.98 (1H, t), 1.72 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.27 (mH), 0.91 (9H, s), 0.88 (3H, t), 0.18 (3H, s), 0.17 (3H, s)

#### 化合物40

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.96-5.85ppm (4H, m), 5.42-5.22 (11H, m), 5.05 (1H, m), 5.00 (1H, t), 4.80 (1H, dd), 4.66-4.42 (mH), 4.35-4.22 (2H, m), 4.10 (1H, d), 3.61 (1H, m), 3.52 (1H, m), 3.42 (1H, dd), 3.31 (1H, dd), 2.78-2.62 (4H, m), 2.28 (2H, t), 2.09-1.95 (4H, m), 1.69-1.87 (4H, m), 1.38-1.19 (mH), 0.92 (9H, s), 0.85 (15H, m), 0.16 (6H, s)

#### 化合物41

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 5.94-5.86ppm (5H, m), 5.38-5.21 (12H, m), 5.19-4.97 (2H, m), 4.72-4.42 (mH), 4.38 (1H, d, J=8.06Hz), 4.32-4.23 (2H, m), 3.88 (1H, m), 3.75 (1H, dd), 3.60 (1H, m), 3.40 (2H, m), 2.76 (6H, m), 2.28 (2H, t), 2.09-1.95 (4H, m), 1.70-1.63 (4H, m), 1.35-1.19 (mH), 0.92 (9H, s), 0.87-0.86 (15H, m), 0.17 (3H, s), 0.16 (3H, s)

#### 化合物43

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.20ppm (1H, d), 7.00 (1H, d), 5.95 (5H, m), 5.30 (mH), 4.95 (1H, q), 4.75 (1H, t), 4.55 (mH), 4.30 (mH), 3.90 (1H, dd), 3.70 (mH), 3.45 (mH), 3.35 (2H, s), 3.28 (2H, s), 2.60 (1H, dd), 2.45 (mH), 2.25 (2H, t), 1.95 (mH), 1.65 (mH), 1.50 (mH), 1.20 (mH), 0.85 (15H, m), 0.80 (9H, s), 0.08 (6H, 2s)

#### 化合物44

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.20ppm (1H, d), 6.82 (1H, d), 5.95 (5H, m), 5.30 (mH), 5.10 (mH), 4.58 (mH), 4.47 (mH), 4.30 (mH), 3.70 (mH), 3.35 (mH), 2.50 (mH), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.50 (mH), 1.25 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 化合物45

Rf: 0.53 [ヘキサソ: 酢酸エチル, 4:1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.53ppm (1H, d, J=7.42Hz), 3.99 (1H, m), 3.87-3.73 (2H, m), 3.60 (1H, t, J=9.2Hz), 3.26-3.14 (2H, m), 1.70-1.63 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.27 (mH, br. s), 0.91 (9H, s), 0.90-0.85 (3H, m), 0.

13(3H, s), 0.21(3H, s)

#### 化合物46

Rf : 0.80 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.43-5.28ppm(2H, m), 5.03(1H, m), 4.49(1H, d, J=7.46Hz), 3.86-3.73(2H, m), 3.66-3.56(2H, m), 3.22-3.10(2H, m), 2.30-2.26(2H, t), 2.09-1.97(mH), 1.83-1.54(mH), 1.48(3H, s), 1.38(3H, s), 1.26(mH, br. s), 0.91(9H, s), 0.89-0.85(6H, m), 0.13(3H, s), 0.12(3H, s)

#### 化合物47

Rf : 0.13 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.44-5.28(2H, m), 5.10-5.04(1H, m), 4.53(1H, d, J=7.6Hz), 3.91-3.85(2H, m), 3.77-3.66(2H, m), 3.43(1H, m), 3.33(1H, m), 3.18(1H, dd, J=7.6, 9.9Hz), 3.01(1H, dd, J=9.3, 9.8Hz), 2.32-2.26(2H, t), 2.10-1.48(mH), 1.34-1.25(mH), 0.92(9H, s), 0.92-0.85(6H, m), 0.15(3H, s), 0.14(3H, s)

#### 化合物48

Rf : 0.45 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm(1H, m), 5.33(2H, m), 5.30(2H, m), 5.07(1H, m), 4.62(2H, d), 4.48(1H, d, J=7.8Hz), 4.44(1H, dd, J=2.2, 11.3Hz), 4.33(1H, dd, J=6.1, 11.7Hz), 3.85(1H, m), 3.68(1H, m), 3.58(1H, d, J=3.2Hz), 3.45(1H, m), 3.37(1H, m), 3.18(1H, t, J=9.1Hz), 2.98(1H, t, J=10.1Hz), 2.28(2H, t), 2.06(mH), 1.82(mH), 1.65(mH), 1.25(mH), 0.91(9H, s), 0.85(6H, m), 0.13(6H, 2s)

#### 化合物49

Rf : 0.29 [ヘキサン : 酢酸エチル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm(3H, m), 5.41-5.26(8H, m), 5.00(1H, m), 4.63-4.47(mH), 4.30(1H, dd, J=6.6, 11.7Hz), 4.18(1H, q), 3.72(1H, m), 3.55(1H, m), 3.25(2H, t, J=7.9, 10.3Hz), 3.15(1H, t, J=8.8, 10.8Hz), 2.25(2H, t), 2.00(4H, m), 1.65(mH), 1.50(mH), 1.25(mH), 0.91(9H, s), 0.85(6H, m), 0.01(6H, 2s)

#### 化合物50

Rf : 0.25, 0.20 [ジエチルエーテル : ジクロロメタン, 1 : 9 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm(3H, m), 5.35(mH), 5.25(mH), 4.95(mH), 4.59(mH), 4.30(mH), 3.75(mH), 3.60(mH), 3.35(mH), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.65(mH), 1.25(mH), 0.85(6H, m)

#### 化合物51A

Rf : 0.50 [ジエチルエーテル : ジクロロメタン, 1 : 9 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.77ppm(1H, s), 6.38(1H, d, J=2.41Hz), 5.95(3H, m), 5.30(mH), 4.89(1H, m), 4.55(mH), 4.40(mH), 4.05(1H, m), 3.85(1H, m), 3.75(1H, m), 3.60(1H, dd, J=3.42, 9.5Hz), 2.27(2H, t), 2.00(mH), 1.65(mH), 1.25(mH), 0.85(6H, m)

#### 化合物51B

Rf : 0.37 [ジエチルエーテル : ジクロロメタン, 1 : 9 (v/v)] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.80ppm(1H, s), 5.95(3H, m), 5.72(1H, d), 5.30(mH), 5.15(1H, t), 4.62(1H, d), 4.50(mH), 4.32(1H, dd), 3.80(1H, m), 3.70(1H, t), 2.70(2H, t), 2.25(2H, t), 1.95(mH), 1.60(mH), 1.25(mH), 0.85(6H, m)

#### 化合物52

Rf : 0.38 [酢酸エチル : ヘキサン, 1 : 9 (v/v)]

10 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.98-5.88ppm(1H, m), 5.32(1H, m), 5.25(1H, m), 4.88(1H, m), 4.62(2H, d), 4.48(1H, d, J=7.46Hz), 3.86-3.66(mH), 3.59(1H, t, J=9.4Hz), 3.23-3.10(mH), 1.87-1.80(2H, m), 1.64-1.56(2H, m), 1.48(3H, s), 1.38(3H, s), 0.91(9H, s), 0.90-0.86(3H, t), 0.13(3H, s), 0.12(3H, s)

#### 化合物53

Rf : 0.12 [酢酸エチル : ヘキサン, 1 : 4 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.93ppm(1H, m), 5.37(1H, m), 5.27(1H, m), 4.90(1H, m)

20 4.67-4.58(2H, m), 4.54(1H, d, J=7.5Hz), 4.12(1H, q), 3.94(1H, m), 3.87(1H, dd, J=3.4, 11.5Hz), 3.78-3.69(2H, m), 3.50-3.43(2H, m), 3.34-3.30(1H, m), 3.21(1H, dd, J=7.6, 10.0Hz), 3.03(1H, t, J=9.2Hz), 2.05-2.01(1H, m), 1.96-1.50(mH), 1.36-1.23(mH), 0.92(9H, s), 0.88-0.85(3H, m), 0.15(3H, s), 0.14(3H, s)

#### 化合物54

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.91ppm(1H, m), 5.37-5.32(1H, m), 5.26-5.23(1H, m)

30 4.92-4.87(1H, m), 4.65-4.55(2H, m), 4.47(1H, d, J=7.64Hz), 3.90-3.74(mH), 3.48(1H, ddd, J=2.1, 9.3, 11.2Hz), 3.42(1H, d, J=2.1Hz), 3.28(1H, m), 3.18(1H, d, J=7.6, 9.9Hz), 3.00(1H, dd, J=8.7, 9.8Hz), 1.89(mH), 1.60-1.20(mH), 0.91(18H, s), 0.90-0.84(3H, m), 0.065(6H, s), 0.059(6H, s)

#### 化合物55

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.97-5.87ppm(2H, m), 5.37-5.31(2H, m), 5.28-5.23(2H, m), 4.81(1H, m), 4.69(1H, t, J=10.0Hz), 4.68-4.57(2H, m), 4.48(1H, d, J=7.5Hz), 3.79(1H, q), 3.75-3.65(2H, d), 3.64-3.58(1H, m), 3.36(1H, m), 3.27(1H, dd, J=7.7, 10.1Hz), 3.17(1H, t, J=9.3Hz), 1.80(2H, q), 1.61-1.52(mH), 1.31-1.25(mH), 0.91(18H, m), 0.92-0.84(3H, m), 0.025(6H, s), 0.010(6H, s)

#### 化合物56

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.96-5.87ppm(2H, m), 5.38-5.20(4H, m), 4.80(1H, m), 4.69-4.56(mH), 4.52(1H, d, J=7.4Hz), 3.81-3.59(3H, m), 3.36(1H, m), 3.30-3.26(1H, d, J=7.64, 9.88Hz), 3.20(1H, t, J=9.25Hz), 2.19(1H, t, J=5.71Hz), 1.82(2H, q), 1.68-1.50(mH), 1.24(mH, br. s)



325

0.92(9H, s), 0.85(3H, m), 0.14(6H, s)

化合物57A

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.43-5.28ppm(2H, m), 5.06(1H, m), 4.47(1H, d, J=7.68Hz), 3.83(1H, m), 3.73(1H, m), 3.66-3.56(2H, m), 3.47(1H, m), 3.38(3H, s), 3.34(1H, m), 3.20(1H, t, J=7.9Hz), 2.98(1H, t, J=8.9Hz), 2.29(2H, t), 2.09-1.50(mH), 1.34-1.25(mH), 0.92(9H, s), 0.91-0.85(6H, m), 0.14(6H, s)

化合物57B

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.89-7.34ppm(10H, m), 5.43-5.29(2H, m), 5.00(1H, m), 4.44(1H, d, J=7.74Hz), 3.84-3.70(3H, m), 3.46(3H, s), 3.28(1H, q), 3.18(2H, m), 3.04(1H, d, J=9.5Hz), 2.30(2H, t), 2.11-2.00(4H, m), 1.89(2H, m), 1.70(2H, m), 1.58(2H, m), 1.27(mH), 1.07(9H, s), 0.95(9H, s)

0.87(6H, m), 0.16(3H, s), 0.15(3H, s)

化合物58

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.96-5.87ppm(2H, m), 5.41-5.23(mH), 5.00(1H, m), 4.58(4H, m), 4.46(1H, d, J=7.50Hz), 4.23(1H, q), 3.77-3.68(mH), 3.57(1H, dd, J=5.13, 10.91Hz), 3.41(1H, m), 3.35(3H, s), 3.24(1H, dd, J=7.7, 10.1Hz), 3.12(1H, dd, J=8.8, 9.7Hz), 2.28-2.26(2H, t), 2.07-1.52(mH), 1.32-1.12(mH), 0.91(9H, s), 0.90-0.85(6H, m), 0.13(6H, s)

化合物59

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.97-5.90ppm(2H, m), 5.41-5.25(4H, m), 4.97(1H, m), 4.61-4.54(4H, m), 4.27-4.07(2H, m), 3.81-3.40(mH), 3.38(3H, s), 3.32(2H, m), 3.22(1H, t, J=9.9Hz), 2.29-2.24(2H, m), 2.08-1.52(mH), 1.33-1.23(mH), 0.88-0.84(6H, m), 0.85(6H, m), 0.13(6H, s)

化合物60A 及び60B

Rf α/β : 0.53 [ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.74ppm(H1 α, β, 2s), 6.39(1H α, d, J=3.46Hz), 6.00-5.91(2H, m), 5.58(1H β, d, J=8.46Hz), 5.42-5.25(mH), 5.00(1H, m), 4.63-4.36(mH), 3.99-3.50(mH), 3.37(3H β, s), 3.36(3H α, s), 3.34-3.30(mH), 2.35-2.25(2H, m), 2.08-1.80(mH), 1.70-1.54(mH), 1.27-1.23(mH), 0.89-0.85(6H, m)

化合物62

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.96ppm(1H, s), 6.85(2H, m), 5.95(5H, m), 5.30(mH), 5.00(mH), 4.60(mH), 4.35(1H, d), 4.27(1H, dd), 4.20(1H, q), 3.98(1H, d), 3.85(6H, 2s), 3.75(mH), 3.52(2H, m), 3.35(1H, t), 3.15(1H, t), 2.60(2H, m), 2.25(2H, t), 2.00(4H, m), 1.60(mH), 1.25(mH), 0.85(9H, m)

化合物63

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 6.98ppm(1H, d, J=1.71Hz), 6.90(1H, d, J=8.30Hz), 6.85(1H, d, J=8.30Hz), 5.95(4H, m), 5.30(mH), 5.00(1H, t, J=9.03Hz), 4.90(mH), 4.55(mH), 4.30(mH), 3.85(6H, 2s), 3.70(mH), 3.62(1H, m), 3.50(mH), 3.35(mH), 3.00(1H, t, J=9.8Hz), 2.69(2H, t), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.60(mH), 1.25(mH), 0.85(9H, m)

326

4.30(mH), 3.85(6H, 2s), 3.70(mH), 3.62(1H, m), 3.50(mH), 3.35(mH), 3.00(1H, t, J=9.8Hz), 2.69(2H, t), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.60(mH), 1.25(mH), 0.85(9H, m)

化合物64

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm(4H, m), 5.40-5.22(10H, m), 4.96(1H, m), 4.90(1H, m), 4.55(mH), 4.32(1H, d), 4.30-4.22(2H, m), 4.18(1H, q), 4.10(1H, dd), 3.90(mH), 3.75(mH), 3.50(mH), 3.33(2H, m), 3.20(mH), 3.00(1H, t), 2.25(2H, t), 2.00(4H, m), 1.80(mH), 1.50(mH), 1.25(mH), 0.91(9H, s), 0.85(9H, m), 0.15(6H, s)

化合物65

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.98-5.87ppm(4H, m), 5.42-5.23(mH), 4.95(1H, m), 4.80(2H, m), 4.65-4.50(4H, m), 4.49(1H, d, J=7.6Hz), 4.27(1H, d, J=8.1Hz), 4.26(1H, m), 3.87(1H, d, J=9.95Hz), 3.83-3.54(mH), 3.36(3H, s), 3.30-3.13(4H, m), 2.28-2.23(2H, t), 2.07-1.78(mH), 1.73-1.53(mH), 1.40-1.23(mH), 0.92(9H, s), 0.91-0.77(9H, m), 0.17(6H, s)

化合物67

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.32ppm(1H, d, J=8.2Hz), 7.24(1H, d, J=9.8Hz), 5.97-5.89(4H, m), 5.37-5.23(mH), 4.91(2H, m), 4.81(1H, m), 4.71(1H, m), 4.63-4.54(mH), 4.24(1H, q), 3.88-3.43(mH), 3.39(3H, s), 2.53-2.50(4H, m), 2.26-2.23(2H, t), 2.06-1.54(mH), 1.2(mH), 0.88-0.83(mH), 0.08(3H, s), 0.05(3H, s)

化合物68

Rf : 0.52 [ジクロロメタン : メチルアルコール, 95 : 5 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.25ppm(1H, d, J=7.6Hz), 7.22(1H, d, J=8.4Hz), 5.97-5.85(4H, m), 5.41-5.20(mH), 5.05(1H, d, J=8.0Hz), 4.93(1H, m), 4.78(1H, m), 4.65-4.51(mH), 4.28(1H, q), 4.11(1H, m), 3.79-3.57(mH), 3.52-3.39(mH), 3.37(3H, s), 2.50(4H, t), 2.25(2H, t), 2.07-1.96(4H, m), 1.78-1.48(mH), 1.24(mH), 0.86(15H, m)

化合物69

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.55ppm(1H, d), 7.05(1H, d), 6.00-5.86(6H, m), 5.79(1H, m), 5.42-5.20(mH), 4.91(1H, m), 4.84(2H, m), 4.75(1H, t), 4.67-4.52(mH), 4.28(1H, q), 4.13(1H, m), 4.05(1H, m), 3.91(1H, d), 3.80-3.40(mH), 3.39(3H, s), 2.52(4H, m), 2.26(2H, t), 2.10-1.95(4H, m), 1.82-1.43(mH), 1.38-1.24(mH), 0.87(15H, m)

類縁体 B531 (化合物70)

保持時間(HPLC) : 13.87分

327

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.29ppm (1H, dd,  $J=3.3, 6.3\text{Hz}$ )

5.20 (1H, m), 5.10 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.46 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, m), 3.72-3.30 (mH), 3.20 (3H, s), 3.18 (1H, t), 2.38 (4H, m), 2.10 (2H, t), 1.82 (4H, m), 1.72-0.95 (mH), 0.68 (15H, t)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 205.9ppm, 174.1, 168.0, 167.6, 130.6, 127.8, 100.3, 94.6, 80.1, 78.9, 74.6, 73.6, 72.8, 71.1, 70.6, 69.7, 69.2, 69.1, 69.08, 67.3, 58.3, 54.9, 52.2, 52.1, 48.8, 47.5, 43.0, 42.9, 37.3, 36.6, 34.4, 34.1, 33.6, 31.4, 31.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 26.7, 26.1, 25.3, 24.8, 24.6, 22.9, 22.8, 22.2, 13.4

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : -0.58ppm, -1.24

化合物71

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.10ppm (1H, d), 6.95 (1H, d), 5.95 (4H, m), 5.25 (mH), 4.92 (1H, d), 4.82 (1H, d), 4.75 (1H, m), 4.65 (mH), 4.50 (mH), 4.38 (1H, q), 3.85 (1H, m), 3.45 (mH), 3.35 (3H, s), 2.80 (4H, m), 2.63 (2H, m), 2.20 (2H, t), 1.95 (mH), 1.65 (mH), 1.20 (mH), 0.80 (24H, m), 0.05 (6H, 2s),

化合物72

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.22ppm (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.90 (4H, m), 5.40-5.23 (mH), 4.90 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.70 (1H, d), 4.60-4.50 (mH), 4.40 (1H, q), 4.10 (1H, m), 4.02 (1H, m), 3.95 (1H, q), 3.80-3.62 (mH), 3.47 (3H, m), 3.39 (3H, s), 3.36 (1H, t), 2.98-2.83 (4H, m), 2.24 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.80-1.20 (mH), 0.85 (15H, m)

化合物73

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.55ppm (2H, m), 5.95 (6H, m), 5.80 (1H, m), 5.35 (mH), 4.90 (1H, m), 4.60 (mH), 4.32 (1H, q), 4.15 (1H, m), 3.65 (mH), 3.45 (1H, m), 3.35 (3H, s), 2.85 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.80 (mH), 1.25 (mH), 0.85 (15H, m)

化合物74

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.95ppm (5H, m), 5.60 (1H, t), 5.30 (mH), 5.05 (3H, m), 4.75 (2H, m), 4.60 (mH), 4.50 (mH), 4.40 (mH), 4.30 (mH), 3.90 (1H, m), 3.75 (mH), 3.60 (mH), 3.47 (mH), 3.28 (1H, dd), 2.68 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.60 (mH), 1.25 (mH), 0.85 (9H, m)

化合物75

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.85ppm (1H, s), 6.45 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 5.92 (5H, m), 5.60 (1H, t,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 5.30 (mH), 5.10 (mH), 5.03 (1H, dt,  $J=4.3, 10.1, 10.1\text{Hz}$ ), 4.62 (mH), 4.50 (mH), 4.30 (1H, q), 4.25 (1H, m), 4.00 (1H, d,  $J=10.8$  50

328

Hz), 3.75 (1H, dd,  $J=4.3, 11.5\text{Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J=3.6, 11.0\text{Hz}$ ), 3.61 (1H, m), 3.40 (1H, dd,  $J=7.9, 9.7\text{Hz}$ ), 2.65 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.60 (mH), 1.25 (mH), 0.85 (9H, t)

化合物76

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.98ppm (7H, m), 5.75 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 5.35 (mH), 5.07 (1H, m), 5.04 (1H, dd,  $J=9.2, 10.1\text{Hz}$ ), 4.95 (1H, t,  $J=9.8\text{Hz}$ ), 4.62 (mH), 4.50 (mH), 4.47 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.30 (mH), 4.00 (2H, m), 3.70 (1H, dd,  $J=3.9, 11.4\text{Hz}$ ), 3.60 (1H, m), 3.42 (1H, dd,  $J=7.5, 9.8\text{Hz}$ ), 2.70 (4H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.62 (mH), 1.30 (mH), 0.85 (9H, t)

化合物77

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.95ppm (7H, m), 5.55 (1H, t), 5.35 (mH), 5.05 (mH), 4.90 (1H, t), 4.62 (mH), 4.50 (mH), 4.28 (mH), 4.20 (mH), 4.05 (mH), 3.65 (mH), 3.35 (1H, q), 2.92 (1H, t), 2.70 (mH), 2.60 (2H, d), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.75 (mH), 1.60 (mH), 1.30 (mH), 0.85 (9H, t)

化合物78

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.36ppm (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, d), 5.90 (7H, m), 5.60 (1H, dd,  $J=10.6, 11.6\text{Hz}$ ), 5.30 (mH), 5.05 (1H, m), 4.90 (2H, m), 4.75 (1H, t,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 4.55 (mH), 4.30 (mH), 4.08 (2H, m), 3.85 (mH), 3.68 (mH), 3.35 (mH), 2.65 (mH), 2.50 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.60 (mH), 1.30 (mH), 0.85 (15H, m)

化合物79a

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.94ppm (1H, m), 5.45 (1H, d,  $J=9.5\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, dd,  $J=1.47, 17.1\text{Hz}$ ), 5.25 (1H, d,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 4.98 (1H, d,  $J=3.66\text{Hz}$ ), 4.97 (1H, m), 4.25 (1H, dd,  $J=5.2, 12.7\text{Hz}$ ), 4.06 (1H, dd,  $J=1.2, 14.7\text{Hz}$ ), 3.90-3.60 (mH), 3.14 (1H, dd,  $J=3.4, 10.2\text{Hz}$ ), 2.12 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.37 (3H, s)

化合物79b

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.94ppm (1H, m), 5.35 (1H, dd,  $J=1.5, 17.1\text{Hz}$ ), 5.25 (1H, dd,  $J=1.2, 17.1\text{Hz}$ ), 4.95 (2H, t,  $J=9.76\text{Hz}$ ), 4.47 (1H, d,  $J=7.81\text{Hz}$ ), 4.40 (1H, dd,  $J=5.1, 11.7\text{Hz}$ ), 4.16 (1H, dd,  $J=6.5, 12.4\text{Hz}$ ), 3.95 (1H, dd,  $J=5.4, 10.8\text{Hz}$ ), 3.80 (1H, t,  $J=10.7\text{Hz}$ ), 3.65 (1H, t,  $J=9.76\text{Hz}$ ), 3.43 (1H, dd,  $J=8.1, 10.0\text{Hz}$ ), 3.27 (1H, m), 2.12 (3H, s), 1.45 (3H, s), 1.37 (3H, s)

化合物80

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.95ppm (1H, d,  $J=3.9\text{Hz}$ ), 4.12 (1H, m), 3.80 (mH), 3.60 (mH), 3.28 (1H, dd,  $J=3.66, 10.0\text{Hz}$ ), 2.62 (1H, d,  $J=2.44\text{Hz}$ ), 2.22 (1H, t), 1.51 (3H, s), 1.44 (3H, s)

化合物81

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 5.92ppm (1H, m), 5.44 (1H, t,  $J=9.52\text{Hz}$ ), 5.37 (1H, dd,  $J=1.46, 17.4\text{Hz}$ ), 5.27 (1H, dd,  $J=1.2, 10.5\text{Hz}$ ), 5.11 (mH), 5.02 (1H, d,  $J=3.42\text{Hz}$ ), 4.61 (2H, m), 3.85 (mH), 3.65 (mH), 3.05 (1H, dd,  $J=3.66, 10.5\text{Hz}$ ),

2.79 (1H, dd, J=7.08, 14.5Hz), 2.65 (1H, dd, J=6.35, 15.4Hz), 1.65 (mH), 1.45 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.25 (mH), 0.90 (12H, m), 0.08 (6H, 2s)

化合物82

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm (1H, m), 5.45 (1H, t, J=9.3Hz), 5.37 (1H, dd, J=1.47, 15.8Hz), 5.27 (1H, dd, J=1.22, 10.5Hz), 5.12 (1H, m), 4.99 (1H, d, J=3.66Hz), 4.62 (2H, m), 3.80 (mH), 3.65 (mH), 3.16 (1H, dd, J=3.62, 10.5Hz), 2.78 (1H, dd, J=7.02, 15.4Hz), 2.63 (1H, dd, J=6.30, 15.6Hz), 1.65 (mH), 1.46 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.26 (mH), 0.86 (3H, t)

化合物83

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm (3H, m), 5.41 (mH), 5.27 (mH), 5.12 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=3.4Hz), 4.55 (mH), 4.25 (mH), 3.90 (mH), 3.65 (1H, t, J=8.8Hz), 3.10 (1H, dd, J=3.67, 10.5Hz), 2.79 (1H, dd, J=5.4, 14.4Hz), 2.63 (1H, d, J=6.6, 15.6Hz), 1.65 (mH), 1.45 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.26 (mH), 0.86 (3H, t)

化合物84

Rf : 0.6 [塩化メチレン : ジエチルエーテル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm (3H, m), 5.40 (mH), 5.25 (1H, dd), 5.13 (1H, m), 4.98 (1H, d, J=3.4Hz), 4.55 (mH), 4.25 (mH), 3.80 (mH), 3.65 (1H, t), 3.38 (mH), 3.13 (1H, d, J=2.75 (1H, dd), 2.65 (1H, dd), 1.68 (mH), 1.45 (2H, q), 1.25 (mH), 0.85 (12H, m), 0.10 (6H, s)

化合物85

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 5.95ppm (4H, m), 5.55 (2H, m), 5.35 (8H, m), 5.10 (1H, m), 5.01 (2H, m), 4.95 (1H, t), 4.90 (1H, t), 4.55 (mH), 4.23 (2H, m), 3.90 (2H, m), 3.68 (mH), 3.25 (1H, dd), 2.68 (1H, dd), 2.58 (1H, dd), 2.15 (2H, q), 1.25 (mH), 0.85 (mH), 0.10 (6H, s)

化合物86

Rf : 0.80 [塩化メチレン : ジエチルエーテル, 4 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.55ppm (1H, d, J=8.8Hz), 5.95 (4H, m), 5.30 (mH), 4.95 (mH), 4.85 (1H, d, J=10.0Hz), 4.78 (1H, d, J=3.6Hz), 4.55 (mH), 4.35 (1H, m), 4.25 (mH), 3.85 (mH), 3.71 (2H, d), 3.62 (1H, m), 3.20 (1H, d, J=13.9Hz), 3.16 (1H, m), 2.85 (1H, d, J=13.9Hz), 2.60 (2H, m), 2.01 (2H, m), 1.55 (mH), 1.20 (mH), 0.85 (mH), 0.10 (6H, 2s)

化合物87

Rf : 0.08 [ヘキサン : 酢酸エチル, 1 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.51ppm (1H, d, J=9.52Hz), 5.95 (4H, m), 5.30 (mH), 4.95 (1H, m), 4.82 (2H, m), 4.55 (mH), 4.35 (1H, m), 4.25 (2H, m), 3.85 (mH), 3.65 (mH), 3.16 (mH), 2.84 (1H, d, J=14.41Hz), 2.55 (mH), 2.01 (mH), 1.55 (mH), 1.20 (mH), 0.85 (6H, t)

化合物90

Rf : 0.39 [塩化メチレン : メチルアルコール, 95 : 5 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.62ppm (1H, d, J=8.0Hz), 7.20 (1H, d, J=8.1Hz), 5.90 (7H, m), 5.46 (1H, t, J=10.0Hz), 5.40 - 5.15 (mH), 5.05 (1H, m), 4.85 (mH), 4.50 (mH), 4.30 (mH), 4.25 (mH), 4.15 (mH), 3.90 (mH), 3.70 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.53 (1H, dd), 3.35 (mH), 2.70 - 2.42 (8H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.80 - 1.45 (mH), 1.37 - 1.07 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B235

Rf : 0.47 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 13.43 分

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 1 : 1, v/v) δ : 5.15ppm (2H, m), 5.00 - 4.80 (3H, m), 3.94 - 3.45 (mH), 3.20 - 3.00 (mH), 2.40 - 1.95 (10H, m), 1.31 - 0.75 (mH), 0.55 (15H, br. s)

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 1 : 1, v/v) δ : 208.3ppm, 207.8, 175.6, 174.1, 172.4, 170.0, 169.4, 102.8, 95.2, 76.8, 74.8, 74.3, 72.6, 71.8, 70.0, 61.5, 55.0, 52.2, 43.8, 43.5, 43.0, 40.2, 38.5, 35.7, 33.2, 30.8, 30.6, 30.4, 30.2, 26.9, 26.5, 26.4, 26.3, 24.8, 23.9, 23.7, 15.0

類縁体 B235 (完全保護化)

Rf : 0.39 [塩化メチレン : メチルアルコール, 19 : 1 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.40ppm (1H, d), 7.13 (1H, d), 5.93 (7H, m), 5.70 (1H, m), 5.46 - 5.16 (mH), 5.00 (1H, m), 4.86 (2H, m), 4.67 - 4.46 (mH), 4.38 - 4.27 (mH), 4.18 (1H, m), 3.93 (1H, d), 3.80 - 3.60 (mH), 3.40 - 3.30 (mH), 2.68 - 2.42 (mH), 2.22 (2H, t), 1.80 - 0.80 (mH)

類縁体 B272

Rf : 0.48 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 14.13 分

類縁体 B272 (完全保護化)

Rf : 0.66 [塩化メチレン : メチルアルコール, 19 : 1 (v/v/v/v)]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.13ppm (1H, d), 7.05 (1H, d), 5.92 (8H, m), 5.69 (1H, dd), 5.32 (mH), 5.09 (1H, m), 4.88 (1H, d), 4.80 (1H, t), 4.65 - 4.45 (mH), 4.38 - 4.20 (mH), 3.88 - 3.62 (mH), 3.32 (2H, q), 2.58 (mH), 2.43 (2H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.58 (mH), 1.23 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B286

Rf : 0.43 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 14.70 分

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v) δ : 6.58ppm (2H, m), 5.61 (2H, d, J=15.3Hz), 5.28 (1H, dd, J=2.9, 5.7Hz), 5.

331

20-5.07(2H,m), 5.00-4.88(3H,m), 4.52(1H,d,J=8.2Hz), 4.20-4.05(mH), 3.85-3.20(mH), 2.48-1.75(mH), 1.40(mH), 1.20-1.00(mH), 0.67(15H,m)

$^1\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 1.24ppm, -1.61

#### 類縁体 B286(完全保護化)

Rf: 0.60 [塩化メチレン:メチルアルコール, 95:5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 6.88-6.73ppm(4H,m), 5.98-5.85(7H,m), 5.83(1H,d), 5.71(2H,m), 5.42-5.20(16H,m), 5.16(1H,t), 4.98(1H,m), 4.85(2H,dd), 4.67-4.45(mH), 4.41-4.29(2H,m), 4.18(1H,m), 3.95(1H,dd), 3.88(1H,d), 3.75(1H,m), 3.67(1H,m), 2.63-2.46(3H,m), 2.22(2H,t), 2.12(2H,t), 2.00(2H,m), 1.78-1.15(mH), 0.84(15H,m)

#### 類縁体 B287

Rf: 0.49 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.70 分

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.28ppm(1H,dd, J=3.6,6.0Hz), 5.12(2H,m), 4.96(2H,m), 4.87(1H,m), 4.50(1H,d,J=8.7Hz), 4.05(mH), 3.80(mH), 3.60-3.24(mH), 2.40-2.10(mH), 1.80(mH), 0.65(15H,m)

$^1\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 0.31ppm, -1.66

#### 類縁体 B 2 8 7 (完全保護化)

Rf: 0.68 [塩化メチレン:メチルアルコール, 95:5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.14ppm(1H,d,J=7.9Hz), 6.80(1H,d,J=8.0Hz), 5.92(8H,m), 5.70(1H,m), 5.45-5.17(mH), 5.05(1H,m), 5.02(1H,m), 4.93(1H,d,J=7.9Hz), 4.86(1H,t), 4.67-4.47(mH), 4.32(mH), 4.19(1H,dd), 3.87(1H,d), 3.66(mH), 3.32(2H,q), 2.70-2.24(mH), 2.00(mH), 1.55(mH), 1.25(mH), 0.85(15H,m)

#### 類縁体 B288

Rf: 0.82 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.48 分

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.30ppm(1H,br.s), 5.25-5.10(2H,m), 4.99(1H,t,J=9.5Hz), 4.74(1H,t,J=9.4Hz), 4.39(1H,d,J=8.3Hz), 4.02(1H,m), 3.82(2H,m), 3.71-3.10(mH), 2.50-2.10(mH), 1.90-1.70(6H,m), 1.50-0.90(mH), 0.70(15H,t)

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 205.13ppm, 205.02, 173.56, 172.44, 170.78, 167.76, 167.32, 130.64, 130.54, 100.68, 94.57, 75.75, 74.65, 72.58, 72.26, 70.10, 68.01, 67.83, 67.55, 60.74, 53.24, 51.04, 42.87, 41.62, 38.46, 38.31, 36.64, 33.74, 33.60, 33.33, 33.18, 32.02, 31.71, 31.63, 31.37, 31.32, 31.27, 31.20, 31.04, 30.86, 29.15, 29.11, 29.08, 29.

332

00, 28.97, 28.93, 28.88, 28.83, 28.80, 28.70, 28.59, 28.51, 28.43, 28.30, 26.67, 25.00, 24.59, 24.37, 22.85, 22.78, 22.11, 21.97, 13.37

$^1\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : -1.49ppm

#### 類縁体 B294

Rf: 0.69 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

#### 類縁体 B294(完全保護化)

Rf: 0.40 [塩化メチレン:メチルアルコール, 95:5 (v/v)]

保持時間(HPLC): 15.07 分

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.41ppm(1H,d,J=8.2Hz), 7.09(1H,d,J=8.5Hz), 6.00-5.82(7H,m), 5.70(1H,m), 5.43-5.20(mH), 5.02(1H,m), 4.87(2H,m), 4.69-4.44(mH), 4.40-4.28(3H,m), 4.18(1H,dd), 3.94(1H,d), 3.78-3.61(4H,m), 3.46(2H,m), 3.38-3.28(5H,m), 2.65-2.42(mH), 2.00(5H,m), 1.64-1.25(mH), 0.86(15H,m)

#### 類縁体 B300

Rf: 0.51 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.65 分

#### 類縁体 B300(完全保護化)

Rf: 0.36 [塩化メチレン:メチルアルコール, 95:5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.31 ppm(1H,d,J=8.0Hz), 6.50(1H,d,J=8.1Hz), 6.00-5.83(7H,m), 5.78(1H,m), 5.46-5.20(14H,m), 5.00-4.84(3H,m), 4.64-4.46(mH), 4.39-4.28(2H,m), 4.13(1H,m), 3.99(1H,d), 3.90(1H,m), 3.75-3.60(3H,m), 3.47(1H,m), 3.38-3.30(2H,m), 2.65-2.43(6H,m), 2.30(1H,dd), 2.18(1H,dd), 2.00(2H,t), 1.60-1.20(mH), 0.87(15H,m)

#### 類縁体 B313

Rf: 0.57 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 11.75 分

#### 類縁体 B313(完全保護化)

Rf: 0.71 [塩化メチレン:メチルアルコール, 19:1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.37ppm(1H,d), 6.82(2H,m), 5.91(7H,m), 5.75(1H,t), 5.7(1H,d), 5.41-5.19(mH), 4.96-4.87(2H,m), 4.63-4.48(mH), 4.45-4.30(mH), 4.18(1H,m), 3.95(1H,d), 3.80-3.60(mH), 3.38(2H,q), 2.65-2.48(6H,m), 2.24(2H,t), 2.17-1.95(6H,m), 1.70-1.10(mH), 0.85(15H,m)

#### 類縁体 B314

Rf: 0.48 [クロロホルム:メチルアルコール:酢酸:水, 125:75:10:20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 27.93 分

$^1\text{H}$  NMR(CDCl<sub>3</sub>:CD<sub>3</sub>OD, 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.26ppm(1H,m), 5.17(1H,m), 5.08(1H,m), 5.00(1H,m), 4.93(2H,m), 4.

333

48 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 4.00 (mH), 3.85-3.20 (mH), 1.80 (4H, m), 1.40-1.00 (mH), 0.70 (18H, m)

類縁体 B314(完全保護化)

Rf: 0.46 [塩化メチレン: メチルアルコール, 19: 1 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38ppm (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.14 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.05-5.82 (7H, m), 5.70 (1H, t), 5.45-5.20 (mH), 5.11-4.98 (1H, m), 4.90-4.82 (2H, m), 4.67-4.42 (mH), 4.39-4.22 (mH), 4.10 (1H, dd), 3.98-3.85 (2H, m), 3.83-3.62 (mH), 3.38 (2H, q), 2.68-2.30 (mH), 2.25 (mH), 2.00 (4H, m), 1.55 (mH), 1.25 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B318

Rf: 0.48 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 14.05 分

類縁体 B318(完全保護化)

Rf: 0.44 [塩化メチレン: メチルアルコール, 19: 1 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.40ppm (1H, d), 6.99 (1H, d), 6.05-5.82 (7H, m), 5.78 (1H, q), 5.46-5.15 (mH), 5.02 (1H, m), 4.91-4.80 (3H, m), 4.70-4.42 (mH), 4.38-4.20 (mH), 3.90-3.25 (mH), 2.93-2.50 (mH), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.90-1.10 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B377

Rf: 0.52 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

類縁体 B377(完全保護化)

Rf: 0.39 [塩化メチレン: メチルアルコール, 19: 1 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62ppm (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.90 (7H, m), 5.46 (1H, t,  $J=10.0\text{Hz}$ ), 5.40-5.15 (mH), 5.05 (1H, m), 4.85 (mH), 4.50 (mH), 4.30 (mH), 4.20 (mH), 4.15 (mH), 3.90 (mH), 3.70 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.53 (1H, dd), 3.35 (mH), 2.70-2.42 (8H, m), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.80-1.45 (mH), 1.37-1.07 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B379

Rf: 0.55 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 9.12分

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3: 2, v/v)  $\delta$ : 5.14ppm (2H, m), 5.05 (1H, m), 4.92 (1H, t), 4.78 (2H, m), 4.43 (2H, m), 3.92-3.44 (mH), 3.13 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.35 (3H, m), 2.22 (4H, m), 2.12 (1H, dd), 1.94 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.30-0.90 (mH), 0.58 (15H, t)

類縁体 B379(完全保護化)

Rf: 0.28 [塩化メチレン: メチルアルコール, 100: 3 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62ppm (1H, d), 7.08 (1H, d), 5.90 50

334

(7H, m), 5.70 (1H, dd), 5.40-5.20 (17H, m), 5.00 (1H, m), 4.82 (2H, m), 4.65-4.46 (15H, m), 4.35 (2H, m), 4.20 (1H, dd), 3.90 (1H, m), 3.67 (1H, m), 3.35 (3H, m), 3.20 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.70 (1H, dd), 2.58 (2H, m), 2.47 (3H, m), 2.26 (2H, m), 2.03 (2H, m), 1.65-1.10 (mH), 0.85 (15H, t)

類縁体 B385

Rf: 0.58 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 18.55 分

類縁体 B385(完全保護化)

Rf: 0.40 [塩化メチレン: メチルアルコール, 97: 3 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.52ppm (1H, d), 5.93-5.85 (7H, m), 5.71 (1H, m), 5.59 (1H, br. s), 5.47 (1H, br. s), 5.45-5.21 (mH), 5.18 (1H, m), 4.99 (1H, m), 4.83 (2H, m), 4.66-4.45 (mH), 4.40-4.25 (mH), 4.18 (1H, m), 3.95-3.65 (mH), 2.70-2.46 (mH), 2.25 (2H, t), 2.15-1.99 (mH), 1.67-1.20 (mH), 0.85 (15H, m)

類縁体 B387

Rf: 0.50 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 19.05 分

類縁体 B387(完全保護化)

Rf: 0.75 [塩化メチレン: メチルアルコール, 95: 5 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.60ppm (1H, d), 5.99-5.86 (7H, m), 5.70 (1H, m), 5.44 (1H, m), 5.42-5.21 (mH), 5.12 (1H, d), 4.65-4.44 (mH), 4.35-4.26 (mH), 4.05 (mH), 3.90 (mH), 2.72-2.48 (mH), 2.35 (mH), 2.25 (mH), 2.14-1.94 (mH), 1.58-1.18 (mH), 0.89 (15H, m)

類縁体 B388

Rf: 0.60 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.92 分

類縁体 B388(完全保護化)

Rf: 0.80 [塩化メチレン: メチルアルコール, 19: 1 (v/v)]

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.09ppm (1H, d), 6.84 (2H, m), 6.00-5.86 (7H, m), 5.84 (1H, dd,  $J=3.0, 17.0\text{Hz}$ ), 5.69 (1H, d,  $J=3.9, 5.2\text{Hz}$ ), 5.46-5.22 (mH), 5.18 (1H, dd), 5.01 (1H, m), 4.86 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 4.80 (1H, t,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 4.68-4.46 (mH), 4.40-4.25 (2H, m), 4.20 (1H, m), 3.99 (1H, q), 3.87 (1H, d,  $J=11.5\text{Hz}$ ), 3.75 (1H, dd), 3.68 (1H, m), 3.58 (2H, dd), 3.34 (2H, d), 2.69-2.50 (4H, m), 2.45 (2H, t), 2.23 (2H, t), 2.12 (2H, m), 2.08-1.98 (4H, m), 1.67-1.16 (mH), 0.88 (15H, m)

類縁体 B398

Rf: 0.49 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 7.12分

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 5.42ppm(1H, m), 5.37(1H, t), 5.38(1H, m), 5.26(1H, m), 5.18(1H, m), 4.70(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 4.22-3.82(mH), 3.76(1H, d,  $J=11.4\text{Hz}$ ), 3.55(1H, t,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 3.42(1H, d,  $J=10.3\text{Hz}$ ), 2.72-2.60(5H, m), 2.42(1H, dd,  $J=8.6, 17.1\text{Hz}$ ), 2.31(2H, t), 2.18-2.00(6H, m), 1.77-1.58(4H, m), 1.50-1.23(mH), 0.87(15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 207.2ppm, 206.8, 176.0, 174.7, 173.0, 170.8, 170.2, 133.0, 130.8, 103.6, 96.2, 82.5, 82.4, 81.0, 80.8, 78.0, 77.9, 77.8, 75.7, 75.6, 75.5, 74.8, 74.7, 73.3, 72.4, 72.1, 70.4, 70.2, 69.9, 62.4, 56.8, 54.2, 44.5, 44.2, 44.0, 41.0, 39.7, 36.4, 35.6, 33.8, 33.5, 32.0, 31.7, 31.2, 30.8, 29.0, 28.5, 27.8, 27.4, 27.3, 25.3, 25.1, 24.8, 20.3, 20.0, 19.9, 15.5

#### 類縁体 B400

Rf : 0.36 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 14.27 分

#### 類縁体 B400(完全保護化)

Rf : 0.21 [塩化メチレン : メチルアルコール, 98 : 2(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.43ppm(1H, d), 7.08(1H, d), 6.98(1H, ddd), 6.92(7H, m), 6.80(1H, dd), 6.70(1H, dd), 5.43-5.18(17H, m), 5.00(1H, m), 4.87(2H, m), 4.65-4.30(mH), 4.18(1H, ddd), 3.93(1H, dd), 3.82(1H, q), 3.70(2H, m), 3.33(4H, m), 2.58(2H, m), 2.46(4H, q), 2.17(2H, q), 1.64-1.20(mH), 0.85(12H, t)

#### 類縁体 B406

Rf : 0.35 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 13.95 分

#### 類縁体 B406(完全保護化)

Rf : 0.33 [塩化メチレン : メチルアルコール, 19 : 1(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.32ppm(1H, d), 7.17(1H, t), 6.05-5.85(7H, m), 5.73(1H, m), 5.45-5.20(mH), 5.22(1H, m), 4.91-4.8(2H, m), 4.68-4.43(mH), 4.40-4.28(mH), 4.20(1H, m), 3.91(1H, dd), 3.82-3.75(mH), 3.59(1H, q), 3.42-3.29(mH), 2.72(2H, d), 2.35-2.20(mH), 2.25(2H, t), 2.10-1.91(mH), 1.65(2H, t), 1.50(mH), 1.25(mH), 0.85(15H, m)

#### 類縁体 B410

Rf : 0.51 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 13.70 分

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.28ppm(1H, br. s), 5.17(1H, m), 5.09(1H, m), 5.00(1H, m), 4.95(1H, t,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 4.46(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 4.09(1H, m), 3.85

-3.46(mH), 3.25(3H, m), 2.45-2.25(6H, m), 2.06(2H, t), 1.80(4H, m), 0.65(15H, m)

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 1.32ppm, -1.12

#### 類縁体 B410(完全保護化)

Rf : 0.41 [塩化メチレン : メチルアルコール, 97 : 3(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.50ppm(2H, dd), 5.92(7H, m), 5.80(1H, m), 5.42-5.23

(17H, m), 4.80(2H, m), 4.74(1H, t), 4.62-5.00(15H, m), 4.33(2H, m), 4.11(2H, m), 3.85(1H, t), 3.68(2H, m), 3.42(2H, d), 3.36(2H, s), 2.78(2H, d), 2.50(4H, q), 2.22(2H, t), 2.00(4H, m), 1.80-1.50(1H, m), 1.25(mH), 0.85(15H, m)

#### 類縁体 B415

Rf : 0.50 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 12.62 分

#### 類縁体 B415(完全保護化)

20 Rf : 0.20 [塩化メチレン : メチルアルコール, 98 : 2(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.53ppm(1H, d), 7.04(1H, d), 5.94(7H, m), 5.73(1H, m), 5.43-5.20(17H, m), 5.02(1H, m), 4.88(2H, m), 4.58(15H, m), 4.37(1H, m), 4.28(1H, dd), 4.18(1H, t), 4.12(1H, t), 3.95(1H, dd), 3.86(1H, t), 3.78(1H, dd), 3.67(1H, m), 3.59(2H, m), 3.44(3H, m), 3.32(2H, q), 2.55(4H, m), 2.45(2H, t), 2.02(4H, m), 1.78(2H, m), 1.68-1.20(mH), 0.87(15H, m)

#### 類縁体 B425

30 Rf : 0.62 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 14.05 分

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$  :  $\text{CDCl}_3$ , 2 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.40-5.12ppm(mH), 4.18-3.70(mH), 3.45-3.19(mH), 2.60(mH), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.80(mH), 1.65-1.15(mH), 0.85(15H, m)

#### 類縁体 B425(完全保護化)

Rf : 0.75 [塩化メチレン : メチルアルコール, 95 : 5(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.45ppm(1H, d), 6.84(1H, d), 5.95(7H, m), 5.80(1H, m), 5.46-5.22(mH), 5.05(1H, m), 4.85(mH), 4.67-4.48(mH), 4.30(mH), 3.95-3.80(mH), 3.75(2H, d), 3.65(1H, m), 3.25(mH), 3.15(2H, t), 2.65(mH), 2.60(1H, d), 2.55(1H, d), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.80(mH), 1.65-1.20(mH), 0.85(15H, m)

#### 類縁体 B426

Rf : 0.44 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 14.63 分

#### 類縁体 B426(完全保護化)

337

Rf : 0.50 [塩化メチレン : メチルアルコール, 95 : 5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.38ppm (1H, d), 7.11 (1H, d), 5.95 (7H, m), 5.72 (1H, m), 5.65 (mH), 5.42-5.18 (mH), 5.05 (mH), 4.95 (1H, t), 4.85 (1H, d), 4.68-4.25 (mH), 3.95 (1H, m), 3.79 (mH), 3.55-3.30 (mH), 2.68 (2H, t), 2.58 (2H, t), 2.45 (mH), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.69-1.45 (mH), 1.30-1.15 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 類縁体 B427

Rf : 0.62 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 10 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 14.17 分

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.37ppm (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.17 (1H, m), 4.78 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 6.3Hz), 4.04-3.20 (mH), 2.43 (4H, m), 2.15 (2H, t), 1.95-1.83 (4H, m), 1.70-0.95 (mH), 0.75 (15H, t)

$^{31}\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 1.24ppm, -1.40

#### 類縁体 B442

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 2 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.20ppm (mH), 20 5.13 (mH), 4.95 (mH), 4.75 (mH), 3.85-3.28 (mH), 2.68 (mH), 2.40 (mH), 2.10 (2H, t), 1.80 (mH), 1.65-1.00 (mH), 0.70 (15H, m)

#### 類縁体 B442 (完全保護化)

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.60-7.50ppm (2H, 2d), 5.95 (7H, m), 4.88 (1H, m), 4.70-4.45 (mH), 4.35 (2H, m), 4.15 (mH), 3.85-3.45 (mH), 2.88 (mH), 2.65 (2H, t), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.78-1.23 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 類縁体 B451

Rf : 0.45 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 30 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 12.37 分

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.35ppm (1H, d, J = 3.4, 6.6Hz), 5.17 (1H, m), 5.09 (1H, m), 4.92 (1H, t, J = 10.3Hz), 4.90 (1H, m), 4.56 (1H, J = 8.4Hz), 4.00 (2H, m), 3.80-3.20 (mH), 3.18 (3H, s), 3.17 (1H, t), 2.68 (4H, m), 2.36 (2H, ABX, J = 4.5, 8.4, 16.1Hz), 2.10 (2H, t), 1.80 (4H, m), 1.55-1.05 (mH), 0.67 (15H, m)

$^{31}\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : -0.51ppm, -1.41

#### 類縁体 B451 (完全保護化)

Rf : 0.19 [塩化メチレン : メチルアルコール, 95 : 5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.74ppm (1H, d), 7.54 (1H, d), 5.92 (6H, m), 5.85 (1H, m), 5.44-5.20 (16H, m), 4.86 (2H, m), 4.70 (1H, t), 4.63 (9H, m), 4.50 (4H, m), 4.38 (1H, q), 4.17 (1H, m), 4.08 (1H, m), 3.82-3.46 (8H, m), 3.38 (3H, s), 2.96-2.73 (4H, m), 2.62 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.00 (4H, m), 1.80-1.18 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 類縁体 B452

338

Rf : 0.44 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 10.30 分

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.34ppm (1H, m), 5.18 (1H, m), 4.95 (1H, t, J = 9.6Hz), 4.93 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 8.3Hz), 4.05 (1H, m), 3.92-3.60 (mH), 3.50-3.20 (mH), 2.65 (2H, m), 2.40-2.10 (mH), 1.85 (4H, m), 1.55-1.00 (mH), 0.70 (15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 173.52ppm, 172.22, 170.24, 164.80, 164.62, 130.71, 127.87, 100.08, 94.05, 74.49, 73.09, 72.26, 71.68, 69.72, 68.01, 67.49, 66.94, 59.99, 57.58, 56.96, 55.94, 53.83, 51.80, 42.15, 38.61, 36.90, 34.07, 33.43, 32.03, 31.49, 31.40, 29.25, 29.20, 28.93, 28.83, 28.58, 28.37, 28.27, 26.81, 26.12, 25.20, 24.70, 24.54, 23.68, 22.24, 21.37, 13.52

$^{31}\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 1.24ppm, -1.65

#### 類縁体 B452 (完全保護化)

Rf : 0.47 [塩化メチレン : メチルアルコール, 95 : 5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.48ppm (1H, d), 7.03 (1H, d), 5.95 (7H, m), 5.79 (1H, m), 5.45-5.18 (mH), 5.03 (1H, m), 4.85 (mH), 4.75-4.50 (mH), 4.30 (mH), 4.25 (1H, m), 3.91 (1H, dd), 3.78-3.60 (mH), 3.55 (mH), 3.30 (2H, d), 2.90-2.50 (mH), 2.25 (2H, t), 2.00 (mH), 1.80-1.15 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 類縁体 B459

Rf : 0.49 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC) : 13.37-14.13 分 (複数ピーク)

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.42ppm (1H, br. s), 5.25 (1H, m), 5.17 (1H, m), 4.75 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 7.7Hz), 4.53 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.90-3.20 (mH), 2.80 (4H, m), 2.15 (2H, t), 1.90-1.80 (4H, m), 1.70-1.00 (mH), 0.75 (15H, br. s)

$^{31}\text{P}$  NMR (CDCl<sub>3</sub> : CD<sub>3</sub>OD, 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 1.39ppm, -1.51

#### 40 類縁体 B459 (完全保護化)

Rf : 0.43 [塩化メチレン, 95 : 5 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 7.68-7.50ppm (2H, m), 5.95 (7H, m), 5.85 (1H, m), 5.42-5.23 (12H, m), 4.93 (1H, m), 4.82 (1H, m), 4.76 (1H, m), 4.66-4.55 (mH), 4.31 (1H, m), 4.26 (1H, q), 4.12 (2H, m), 3.83-3.42 (mH), 2.95-2.84 (4H, m), 2.26 (2H, t), 2.00 (4H, m), 1.80-1.18 (mH), 0.85 (15H, m)

#### 類縁体 B460

Rf : 0.63 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 14.52 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.34ppm(1H, m), 5.19(1H, m), 5.11(1H, m), 4.68(1H, m), 4.41(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 3.90(1H, m), 3.81-3.12(mH), 2.70(4H, q), 2.10(2H, t), 1.80(4H, m), 1.58-0.90(mH), 0.62(15H, t)  
 $^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 1.38ppm, -1.30

類縁体 B460(完全保護化)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.68ppm(1H, d), 7.53(1H, d), 5.95(7H, m), 5.83(1H, m), 5.45-5.21(mH), 4.95(1H, m), 4.82(mH), 4.72(2H, q), 4.55(mH), 4.28(mH), 4.10(mH), 3.80(1H, d), 3.70-3.55(mH), 3.51-3.45(mH), 2.95-2.81(mH), 2.25(2H, t), 2.00(mH), 1.75(mH), 1.45(mH), 1.25(mH), 0.85(15H, m)

類縁体 B465

Rf: 0.83 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.53 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1, v/v)  $\delta$ : 5.34ppm(1H, d,  $J=3.3, 6.7\text{Hz}$ ), 5.19(1H, m), 5.11(1H, m), 4.69(1H, m), 4.54(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 3.92(1H, m), 3.83-3.24(mH), 2.70(4H, m), 2.10(2H, t), 1.80(4H, m), 1.60-0.95(mH), 0.65(15H, m)

$^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 2:1, v/v)  $\delta$ : 1.32ppm, -1.40

類縁体 B465(完全保護化)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.55ppm(2H, m), 5.93(7H, m), 5.80(1H, m), 5.50-5.25(mH), 4.90(2H, m), 4.75-4.50(mH), 4.30(2H, m), 4.13(1H, m), 3.85-3.40(mH), 2.95-2.80(4H, m), 2.26(2H, t), 2.00(4H, m), 1.80-0.80(mH)

類縁体 B466

Rf: 0.51 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 14.45 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.36ppm(1H, d,  $J=3.2, 6.7\text{Hz}$ ), 5.18(1H, m), 5.09(1H, m), 4.65(1H, m), 4.48(1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.90-3.24(mH), 3.17(3H, s), 2.70(4H, q), 2.10(2H, t), 1.8(4H, m), 1.55-1.00(mH), 0.65(15H, t)

$^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : -0.67ppm, -1.50

類縁体 B466(完全保護化)

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.67ppm(1H, d), 7.55(1H, d), 6.03-5.88(6H, m), 5.84(1H, m), 5.46-5.21(mH), 4.92(1H, m), 4.88-4.50(mH), 4.32(1H, q), 4.10(1H, m), 3.88-3.43(mH), 3.37(3H, s), 3.0-2.79(2H, m), 2.30(2H, t), 2.10-1.25(mH), 0.85(15H, m)

類縁体 B477

Rf: 0.53 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 13.48 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.36ppm(1H, d,  $J=3.3, 6.8\text{Hz}$ ), 5.18(1H, m), 5.10(1H, m), 4.70(1H, m), 4.57(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.90-3.25(mH), 3.20(3H, s), 2.73(4H, m), 2.10(2H, t), 1.80(4H, m), 1.65-0.90(mH), 0.70(15H, t)

$^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : -0.64ppm, -1.44

類縁体 B477(完全保護化)

Rf: 0.41 [塩化メチレン: メチルアルコール, 95: 5(v/v)]

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.56ppm(2H, m), 5.93(6H, m), 5.82(1H, m), 5.44-5.24(12H, m), 4.90(1H, m), 4.70(1H, t), 4.66-4.53(mH), 4.32(1H, q), 4.12(1H, m), 3.85-3.42(mH), 3.38(3H, s), 2.93-2.82(mH), 2.26(2H, t), 2.00(4H, m), 1.80-1.20(mH), 0.85(15H, m)

類縁体 B479

Rf: 0.97 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

類縁体 B510

Rf: 0.47 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 6.37分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.36ppm(1H, br. s), 4.55(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.00-3.20(mH), 3.23(3H, s), 2.40(4H, br. s), 1.60-0.70(mH)

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 205.96ppm, 205.80, 167.85, 167.19, 100.14, 94.74, 80.13, 78.70, 74.03, 73.61, 73.18, 70.50, 69.56, 69.16, 68.85, 67.08, 58.21, 54.45, 52.20, 52.13, 42.89, 42.76, 37.26, 37.23, 36.62, 36.36, 31.36, 30.42, 29.21, 29.09, 29.01, 28.95, 28.78, 28.57, 28.51, 25.20, 25.10, 22.79, 22.09, 13.25

$^{31}\text{P}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : -0.72ppm, -1.49

類縁体 B464

Rf: 0.51 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20(v/v/v/v)]

保持時間(HPLC): 17.62 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 5.29ppm(1H, m), 5.18(1H, m), 5.09(1H, m), 4.70(1H, m), 4.44(mH), 3.88(2H, m), 3.72-3.12(mH), 3.16(3H, s), 2.36(4H, m), 2.07(2H, t), 1.87-1.76(4H, m), 1.60-0.92(mH), 0.65(15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 206.07ppm, 206.00, 174.15, 167.99, 167.15, 130.69, 127.82, 100.22, 94.98, 80.12, 78.86, 74.88, 74.82, 73.72, 72.84, 71.81, 70.70, 69.74, 69.17, 67.28, 58.38, 55.12, 54.12, 52.12, 43.08, 42.98, 42.78, 37.37, 36.65, 34.47, 34.19, 33.63, 32.14, 31.48, 31.35, 29.41, 2



341

342

9.25, 29.22, 29.14, 29.08, 29.05, 28.93, 28.91, 28.87, 28.72, 28.62, 28.54, 26.78, 26.13, 25.32, 24.82, 24.63, 22.94, 22.88, 22.22, 13.47

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : -0.629ppm, -1.431

#### 類縁体 B587

Rf : 0.62 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 14.80 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.26ppm(1H, m), 5.17(1H, m), 5.10(1H, m), 4.70(1H, m), 4.49(1H, d, J = 8.10Hz), 3.91-3.29(mH), 3.26(3H, s), 3.24-3.20(mH), 3.17(3H, s), 3.12(mH), 2.89(1H, t, J = 9.30Hz), 2.34(4H, m), 2.08(2H, t), 1.89-1.75(4H, m), 1.62-0.92(mH), 0.64(15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 206.41ppm, 205.56, 174.17, 167.80, 167.18, 130.69, 127.83, 99.93, 94.62, 80.18, 79.50, 78.92, 74.78, 73.84, 72.31, 71.83, 70.77, 69.84, 69.06, 68.27, 67.88, 66.93, 64.48, 61.86, 59.96, 58.49, 54.98, 52.53, 50.60, 43.15, 42.89, 37.30, 36.99, 34.44, 34.17, 33.64, 31.48, 31.40, 31.35, 29.34, 29.22, 29.13, 29.08, 28.93, 28.84, 28.70, 28.61, 28.54, 26.79, 26.14, 25.29, 24.81, 24.62, 22.92, 22.86, 22.22, 13.49

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : -0.673ppm, -1.509

#### 類縁体 B718

Rf : 0.40 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 13.65 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.34ppm(1H, br.s), 5.20(1H, m), 5.12(1H, m), 4.70(2H, m), 4.32(1H, d, J = 8.0Hz), 4.0-3.85(mH), 3.70-3.20(mH), 3.18(3H, s), 3.22-3.13(mH), 2.35(mH), 2.08(2H, t), 1.90(2H, s), 1.90-1.77(4H, m), 1.63-1.00(mH), 0.67(mH, t)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 206.35ppm, 205.88, 174.23, 169.94, 168.25, 167.20, 130.80, 127.94, 100.45, 94.44, 80.48, 74.68, 74.38, 73.93, 71.89, 70.65, 69.70, 69.28, 69.20, 68.39, 67.02, 58.59, 54.85, 52.19, 43.23, 43.07, 37.31, 36.97, 34.50, 34.26, 33.74, 31.50, 31.45, 31.08, 29.43, 29.37, 29.32, 29.28, 29.20, 29.17, 29.14, 29.04, 29.01, 28.94, 28.84, 28.71, 28.64, 26.89, 26.25, 25.37,

24.89, 24.72, 23.03, 22.97, 22.33, 22.30, 20.43, 13.78, 11.98

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : -0.63ppm, -1.59

#### 類縁体 B725

Rf : 0.58 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 17.58 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.32ppm(1H, br.s), 5.24(1H, m), 5.12(1H, m), 4.78(1H, m), 4.36(1H, d), 4.04-3.00(mH), 3.34(3H, s), 2.36(4H, m), 2.10(2H, t), 1.85(4H, m), 1.60-1.10(mH), 0.67(15H, t)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 206.06ppm, 205.94, 174.02, 167.82, 167.20, 130.87, 127.82, 101.11, 94.88, 81.24, 79.45, 78.93, 77.30, 73.69, 72.58, 71.53, 70.04, 69.82, 69.40, 69.01, 68.02, 64.72, 59.95, 55.31, 52.30, 49.00, 48.78, 48.57, 48.36, 48.14, 47.93, 47.72, 43.15, 43.07, 37.39, 36.67, 34.89, 34.21, 33.75, 31.54, 31.45, 31.42, 29.41, 29.27, 29.20, 29.15, 28.99, 28.88, 28.77, 28.70, 28.61, 26.87, 26.22, 25.37, 24.89, 24.74, 23.03, 22.96, 22.29, 22.26, 13.57

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 0.74ppm, -1.27

#### 類縁体 B736

Rf : 0.57 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 12.57 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.20ppm(1H, m), 5.10(1H, m), 4.70(1H, m), 4.53(1H, d, J = 3.5Hz), 4.40(1H, d, J = 7.7Hz), 3.90-3.20(mH), 3.18(3H, s), 2.34(4H, q), 2.10(2H, t), 1.85(4H, m), 1.70-0.90(mH), 0.65(15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 206.00ppm, 205.81, 174.05, 167.52, 167.01, 130.62, 127.71, 100.47, 97.33, 80.00, 79.66, 74.71, 73.69, 71.67, 70.67, 70.56, 69.64, 69.42, 69.24, 69.12, 67.84, 66.51, 65.00, 58.35, 58.34, 55.21, 52.02, 43.05, 42.88, 37.23, 36.60, 34.42, 34.10, 33.55, 31.39, 31.37, 31.30, 31.25, 29.26, 29.17, 29.12, 29.08, 29.03, 28.99, 28.95, 28.86, 28.84, 28.81, 28.74, 28.63, 28.55, 28.45, 26.70, 26.04, 25.23, 24.74, 22.88, 22.80, 22.13, 22.10, 13.38

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 0.99ppm, -0.48

#### 類縁体 B737

Rf : 0.71 [クロロホルム : メチルアルコール : 酢酸 : 水, 125 : 75 : 10 : 20 (v/v/v/v)]

保持時間(HPLC) : 12.45 分

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 5.31ppm(1H, m), 5.29(1H, m), 5.10(1H, m), 4.71(1H, m), 4.46(1H, d, J = 8.0Hz), 4.20(1H, t), 4.07(1H, t, J = 4.14Hz), 3.98-3.81(mH), 3.72-3.27(mH), 3.17(3H, s), 3.12(mH), 2.33(4H, m), 2.07(2H, t), 1.90-1.78(mH), 1.60-0.98(mH), 0.65(15H, m)

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3 : 1, v/v)  $\delta$  : 206.1ppm, 179.7, 174.1, 168.0, 167.2, 130.7, 127.8, 100.3, 9

343

4.2, 90.3, 84.0, 80.1, 74.8, 73.8, 71.8, 70.6, 70.4, 70.1, 69.5, 69.1, 68.1, 66.9, 66.7, 64.7, 58.2, 55.1, 51.9, 43.0, 42.9, 37.3, 36.7, 34.4, 34.2, 33.6, 32.5, 31.5, 31.4, 31.3, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.7, 28.6, 28.5, 28.4, 26.8, 26.1, 25.3, 24.8, 24.6, 22.9, 22.2, 13.5

$^{31}\text{P}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : -0.635ppm, -1.634

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 3:1, v/v)  $\delta$ : 1.62ppm

#### 類縁体 B763

Rf: 0.92 [クロロホルム: メチルアルコール: 酢酸: 水, 125: 75: 10: 20 (v/v/v/v)]

保持時間 (HPLC): 13.70 分

#### 化合物 92

Rf: 0.26 [ヘキサン: 酢酸エチル, 4: 1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.95ppm (1H, m), 5.32 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 5.28 (1H, d,  $J=10.4$  Hz), 4.80 (mH), 4.58 (2H, d), 4.50 (1H, d,  $J=7.40$  Hz), 4.08 (1H, q), 3.78-3.49 (mH), 3.30-3.13 (mH), 2.30 (1H, s), 2.06 (3H, s), 1.80 (mH), 1.55 (mH), 1.25 (mH), 0.89 (9H, s), 0.83 (3H, t), 0.11 (6H, s)

#### 化合物 93

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.92ppm (1H, m), 5.36 (1H, dd,  $J=1.4, 17.3$  Hz), 5.28 (1H, dd,  $J=1.2, 10.5$  Hz), 4.88 (1H, m), 4.62 (2H, m), 4.48 (1H, d,  $J=7.6$  Hz), 3.87-3.67 (mH), 3.50 (3H, s), 3.22-3.13 (3H, m), 3.07 (1H, dd,  $J=8.3, 9.7$  Hz), 1.90 (3H, m), 1.60 (2H, m), 1.23 (mH), 0.90 (9H, s), 0.85 (3H, t), 0.12 (6H, 2s)

#### 化合物 94

Rf: 0.69 [ヘキサン: 酢酸エチル, 2: 1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.94ppm (1H, m), 5.35 (1H, d,  $J=15.5$  Hz), 5.25 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 4.89 (1H, m), 4.62 (2H, m), 4.54 (1H, d,  $J=7.4$  Hz), 4.46-4.28 (1H, ddd,  $J=7.7, 10.1, 50.0$  Hz), 3.90-3.68 (mH), 3.43 (1H, m), 3.33-3.19 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.77 (1H, t), 1.26 (mH, br. s), 0.88 (9H, s), 0.86 (3H, t), 0.15 (6H, 2s)

#### 化合物 95

Rf: 0.06 [ヘキサン: 酢酸エチル, 1: 1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.93ppm (4H, m), 5.27 (8H, m), 4.92 (1H, d,  $J=3.5$  Hz), 4.78 (1H, m), 4.70-4.55 (8H, m), 4.21 (1H, m), 3.88-3.60 (mH), 3.59 (1H, dd,  $J=4.6, 13.0$  Hz), 3.30 (1H, dd,  $J=3.5, 10.1$  Hz), 1.83 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.26 (mH), 0.85 (3H, m)

#### 化合物 96

Rf  $\alpha$ : 0.52 [ヘキサン: 酢酸エチル, 1: 1 (v/v)]

Rf  $\beta$ : 0.30 [ヘキサン: 酢酸エチル, 1: 1 (v/v)]

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.69ppm (1H, s), 6.33 (1H  $\alpha$ , d,  $J=3.4$  Hz), 5.92 (2H, m), 5.56 (1H  $\beta$ , d,  $J=8.5$  Hz), 5.30 (6H, m), 5.02 (1H, m), 4.53 (4H, m), 4.31 (1H, m), 4.22 (2H, m), 3.82 (3H, m), 3.71 (1H, t,  $J=8.5$  Hz), 3.57 (3H  $\alpha$ , s), 3.56

344

(3H  $\beta$ , s), 3.49 (2H, m), 3.25 (3H, m), 2.10 (2H, m), 2.04 (4H, m), 1.88 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.56 (1H, s), 1.25 (mH), 0.86 (6H, m)

#### 化合物 97

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.74ppm (1H, s), 6.40 (1H  $\alpha$ , d), 5.59 (1H  $\beta$ , d,  $J=8.5$  Hz), 5.40-5.23 (6H, m), 5.0 (1H, m), 4.57 (4H, m), 4.50 (1H  $\alpha$ , q), 4.36 (1H  $\beta$ , q), 3.80 (3H, m), 3.63 (3H, m), 3.42 (2H, m), 3.30 (1H, t,  $J=9.3$  Hz), 2.28 (2H, t), 2.08-1.82 (mH), 1.70-1.20 (mH), 0.83 (9H, m)

#### 化合物 A1

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.96ppm (1H エノン-H, s), 4.19 (2H, q), 3.74 (2H, s), 3.43 (2H, s), 2.52 (2H, t), 2.17 (2H エノン型, t), 1.68-1.51 (2H, m), 1.37-1.18 (9H, m), 0.88 (3H, t)

#### 化合物 A2

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.16ppm (2H, q), 3.98 (1H, m), 2.95 (1H, d), 2.52 (1H, dd,  $J=2.9, 5.8$  Hz), 2.49 (2H, dd), 1.55-1.51 (2H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.30-1.11 (10H, m), 0.87 (3H, t)

#### 化合物 A3

融点: 105.6-106.2  $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86-3.78ppm (1H, m), 2.96-2.86 (2H, m), 2.33, 2.16 (2H, ABX,  $J=2.4, 9.5, 15.6$  Hz), 2.03-1.94 (4H, br. d), 1.83-1.74 (4H, br. d), 1.66-1.60 (2H, br. d), 1.54-1.10 (22H, m), 0.86 (3H, t)

#### 化合物 A4

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.92ppm (2H, dd,  $J=1.1, 7.7$  Hz), 7.63 (1H, t,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=1.2$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J=7.7$  Hz), 5.49, 5.38 (2H, AB,  $J=16.5$  Hz), 4.14 (1H, m), 3.50 (1H, br. s), 2.69-2.58 (2H, ABX,  $J=2.9, 9.4, 15.1$  Hz), 1.65-1.45 (2H, m), 1.4-1.2 (10H, m), 0.88 (3H, t)

#### 化合物 A5

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.91ppm (2H, dd,  $J=1.2, 6.4$  Hz), 7.61 (1H, t,  $J_1=7.6$  Hz,  $J_2=1.2$  Hz), 7.50 (2H, t,  $J=7.8$  Hz), 5.99-5.89 (1H, m), 5.42, 5.38 (2H, AB,  $J=15.1$  Hz), 5.27 (2H, d), 5.24 (1H, m), 4.6 (2H, dd), 2.83, 2.76 (2H, ABX,  $J=5.37, 7.56, 21.7$  Hz), 1.75-1.65 (2H, m), 1.41-1.26 (10H, m), 0.87 (3H, t)

#### 化合物 A6

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 15:1)  $\delta$ : 5.90ppm (1H, m), 5.32 (2H, dd), 5.19-5.01 (1H, m), 4.57 (2H, dt), 2.61-2.56 (2H, ABX,  $J=5.37, 7.57, 19.7$  Hz), 1.65-1.55 (2H, m), 1.31-1.21 (10H, m), 0.82 (3H, t)

#### 化合物 A7

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.90ppm (1H エノン-H, s), 3.74 (3H, s), 3.45 (2H, s), 2.52 (2H, t), 2.18 (2H エノン型, t), 1.62-1.52 (2H, m), 1.35-1.20 (8H, m), 0.88 (3H, t)

#### 化合物 A8

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.08ppm (1H, m), 3.71 (3H, s), 2.88

345

(1H, d, J=3.8Hz), 2.49(1H, dd, J=3.1, 16.4Hz), 2.41(1H, dd, J=9.1, 16.5Hz), 1.58-1.47(2H, m), 1.44-1.38(2H, m), 1.37-1.23(10H, m), 0.87(3H, t)

化合物 A9

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.91-3.75ppm(3H, m), 2.62-2.38(2H, m), 1.75-1.61(2H, m), 1.55-1.36(2H, m), 1.35-1.23(10H, m), 0.87(3H, t)

化合物 A10

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.86ppm(2H, d, J=8.3Hz), 7.34(2H, d, J=8.1Hz), 4.27(1H, m), 4.13(1H, m), 3.72(1H, m), 2.44(3H, s), 1.89-1.81(1H, m), 1.68-1.62(2H, m), 1.39-1.25(12H, m), 0.87(3H, t)

<sup>13</sup>C NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 144.44ppm, 132.59, 129.49, 127.49, 67.60, 37.14, 35.86, 31.39, 29.11, 28.83, 25.11, 22.25, 21.26, 13.70

化合物 A11

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.21ppm(2H, t), 2.20-2.10(4H, m), 1.93(2H, m), 1.58(2H, m), 1.46(2H, m), 1.40-1.22(6H, m), 0.88(3H, t)

化合物 A12

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.43ppm(2H, d), 7.33-7.20(10H, m), 6.84(2H, d), 3.79(3H, s), 3.74(1H, br. s), 3.38(1H, m), 3.22(1H, m), 2.98(1H, d, J=2.9Hz), 1.72(1H, m), 1.56-1.24(10H, m), 0.87(3H, t)

化合物 A13

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.44ppm(2H, d), 7.33-7.19(10H, m), 6.82(2H, d), 3.79(3H, s), 3.40(2H, m), 3.28(1H, m), 3.15(2H, t), 2.11(4H, q), 1.75(2H, q), 1.55-1.25(29H, m), 0.88(6H, t)

化合物 A14

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.80ppm(2H, m), 3.52(2H, m), 3.42(1H, m), 2.72(1H, m), 2.17(4H, m), 1.80-1.25(26H, m), 0.88(6H, t)

化合物 A16

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.68ppm(1H, m), 3.48(2H, t), 2.52(2H, m), 2.14(4H, m), 1.68-1.26(24H, m), 0.87(6H, t)

化合物 A17

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.33ppm(2H, m), 3.68(1H, m), 3.52(2H, m), 2.56(2H, m), 2.02(2H, m), 1.98-1.27(27H, m), 0.88(6H, t)

化合物 A18

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.80ppm(2H, d), 7.34(2H, d), 4.05(2H, t), 2.51(2H, m), 2.45(3H, s), 2.06(2H, m), 1.41(2H, m), 1.27(6H, m), 0.88(3H, t)

化合物 A19

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.84ppm(2H, m), 7.22(2H, m), 3.83(2H, t), 2.56(2H, m), 2.06(2H, m), 1.34(2H, m), 1.20(6H, m), 0.84(3H, t)

化合物 A20

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.82ppm(2H, m), 7.71(2H, m), 5.44

346

(1H, m), 5.37(1H, m), 3.72(2H, t), 2.44(2H, q), 1.95(2H, m), 1.18(8H, m), 0.83(3H, t)

化合物 A21

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.48ppm(1H, m), 5.34(1H, m), 2.71(2H, t), 2.18(2H, q), 2.03(2H, m), 1.27(8H, m), 0.87(3H, t)

化合物 A22

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.91ppm(2H, d), 7.61(1H, t, J=7.3Hz), 7.56(2H, t), 5.50(1H, m), 5.35(2H, s), 5.30(1H, m), 5.15(1H, t), 4.78(1H, t), 3.17(2H, m), 2.74(2H, t), 2.24(2H, t), 2.01(2H, q), 1.58(2H, m), 1.57(2H, d), 1.26(16H, m), 0.87(6H, t)

化合物 A23

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 6.85ppm(1H, m), 5.45(1H, m), 5.32(1H, m), 5.06(2H, m), 4.92(1H, d), 3.15-3.00(mH), 2.45(2H, t), 2.32(1H, d), 2.20(mH), 2.03(mH), 1.59(mH), 1.28(mH), 0.85(6H, m)

化合物 A24

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 7.90ppm(2H, d), 7.61(1H, t), 7.49(2H, t), 5.34(2H, s), 5.30(1H, m), 2.74(2H, m), 2.31(2H, t), 1.69-1.57(4H, m), 1.37-1.20(28H, m), 0.88(6H, t)

化合物 A25

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.21ppm(1H, m), 2.62(2H, m), 2.29(2H, t), 1.61(4H, m), 1.36-1.18(26H, m), 0.89(6H, t)

化合物 A26

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.76ppm(3H, s), 2.32(2H, t), 1.56(2H, m), 1.40-1.35(mH), 1.30-1.22(mH), 0.88(3H, t)

化合物 A27

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.65ppm(1H, s), 3.67(3H, s), 2.61(2H, t), 1.88(3H, s), 1.50-1.40(mH), 1.35-1.20(mH), 0.88(3H, t)

化合物 A28

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.66ppm(1H, s), 3.68(3H, s), 2.15(2H, t), 1.50-1.40(mH), 1.34-1.20(mH), 0.88(3H, t)

化合物 A29

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 5.40ppm(1H, t, J=7.1Hz), 4.15(2H, t), 2.00(2H, t), 1.66(3H, s), 1.40-1.20(18H, m), 0.88(3H, t)

化合物 A30

<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ : 5.64ppm(1H, s), 4.91(1H, br. s), 2.15(2H, t), 2.11(3H, s), 1.48(4H, m), 1.29(14H, m), 0.89(3H, t)

化合物 A31

Rf : 0.79 [ヘキサン : 酢酸エチル, 3 : 2 (v/v)]

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 6.02ppm(1H, s), 2.19(2H, m), 2.13(3H, s), 1.48(2H, m), 1.26(16H, m), 0.88(3H, t)

化合物 B1

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) δ : 3.30ppm(2H, m), 2.26(2H, m), 2.13(1H, m), 1.95(1H, m), 1.47(mH), 1.28(mH), 0.88(3H, t)



## 化合物 G2

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.21ppm(2H, m), 3.06(2H, m), 2.94(2H, q), 2.20-2.01(mH), 1.80-1.50(mH), 1.48-1.43(mH), 1.39-1.22(mH), 0.88(3H, t)

## 実施例 3

## 腫瘍壊死因子 (TNF) と IL-1β との LPS 誘導産生のインビトロ (in vitro) 阻害

細菌 LPS と細菌リポド A はいずれも培養ヒト単球 (monocyte) において腫瘍壊死因子 (TNF) と IL-1β の産生を刺激する (ジェイ. イムノル. (J. Immunol.), 139 : 429, 1987)。ここに述べるリポド A 類縁体は下記実験が実証するように、このような LPS-及び/又はリポド A を介する誘導 (lipid A-mediated induction) を阻害する。

【0656】単球をヒト血液から Percoll 密度勾配遠心分離 (density gradient centrifugation) によって単離し、48孔プレート上に、10% ヒト血清 (シグマ ケミカル社, ミズリー州セントルイス) を含む RPMI 1640 培地 (GIBCO, ニューヨーク州グランドアイランド) 中、約  $1 \times 10^6$  細胞/孔を入れ、2~3時間培養した。RPMI 1640 培地中の 10ng/ml の細菌性 LPS (すなわち大腸菌 (E. coli) 0111 : B4 から; シグマ ケミカル社, ミズリー州セントルイス) 又は 1.0ng/ml のリポド A (ダイイチケミカルズ, 日本, 東京) に、1% ヒト血清を含む RPMI 1640 培地 0.45ml を混合し、培養単球に加えた。リポド A 類縁体に関する実験では、種々な濃度 (例えば、50 μl 部分標品中 0~100 μM) で LPS 又はリポド A の添加直前にこの類縁体を加えた。3時間のインキュベーション期間後に、培養上清液 0.1ml 部分標品を TNF と IL-1β との存在に関して測定した。TNF と IL-1β とは R&D システムズ (R&D Systems) (ミネソタ州 ミネアポリス) の ELISA アッセイと製造者の使用説明書とを用いて測定したが、他の如何なる標準 ELISA キットをも用いることができ、例えばゲンザイム (Genzyme) (マサチューセッツ州ケンブリッジ) から入手されるキットを用いることができる。実験は各 3 例で実施した。

【0657】リポド A 類縁体はヒト単球において濃度依存的に TNF の LPS 誘導産生を抑制した。試験に用いたリポド A 類縁体中で、リポド A 類縁体 B531-35 (6-O-〔2-デオキシ-6-O-メチル-4-O-ホスホノ-3-O-〔(R)-3-Z-ドデカ-5-エノイルオキシデシル〕-2-〔3-オキソ-テトラデカノイルアミド〕-β-D-グルコピラノシル〕-2-デオキシ-3-O-〔(R)-3-ヒドロキシデシル〕-2-〔3-オキソ-テトラデカノイルアミド〕-1-O-ホスホノ-α-D-グルコピラノース 4 ナトリウム塩) は TNF の LPS 誘導産生を阻害するために最も効果的な化合物の一つであることが判明しており、約 0.02nM の ED<sub>50</sub> を示した。LPS により誘導される TNF 産生を阻害することが判明した他のリポド A 類縁体には、B214-32、B410-32、B442

-32、B451-32、B452-32、B427-32、B459-32、B460-32、B464-32、B464-34、B464-35、B465-32、B466-32、B477-32、B477-35、B718-35、B587-35、B737-35、B736-35、B725-35 及び B763-35 がある; これらの化合物は 0.03nM~129nM の ED<sub>50</sub> を示した。リポド A 類縁体は同様に、ヒト単球における IL-1β の LPS 誘導産生を示した。LPS は 10ng/ml で加え、リポド A 類縁体は 0~10 μM の濃度で加えた。IL-1β 産生の阻害も濃度依存性であることが判明した。

【0658】別のセットの実験では、モルモットとマウスとから単離したマクロファージにおける、LPS により誘導される TNF 産生がリポド A 類縁体によって阻害されることが示された。ハートレイ (Harley) 白色モルモット (エルム ヒル プリーダー; マサチューセッツ州チェルムスフォード) と C57BL/6 マウス (ジャクソンラブス, メリーランド州バーハーバー) のマクロファージは感作 (プライム) させた (primed) 動物の腹部から単離した。感作 (priming) は、マウスに対しては生理的食塩水中 10mg/ml の濃度のバチルス カルメッテ ギーリン (Bacillus calmette guerin) (BCG; RIBI イムノケミカル リサーチ社, モンタナ州ハミルトン) 2mg の腹腔内注入によって、モルモットに対しては鉱油中 2mg/7ml の濃度の BCG 2mg の腹腔内注入によって行った。注入の 3 日後に、腹腔マクロファージを動物の腹部から標準的な方法によって単離した。細胞を培養プレートに 2~3時間付着させ、次に 10% ウシ胎仔血清と LPS (10ng/ml) とを含む RPMI 1640 培地と接触させた。阻害を試験するために、リポド A 類縁体 (0~100 μM の濃度) を LPS 添加の直前に培養培地に加えた。3時間のインキュベーション期間後に、モルモットとマウスとの TNF レベルをリンホカインズ (Lymphokines) 2 : 235, 1981 に述べられている細胞溶解バイオアッセイによって測定した。上記リポド A 類縁体 B214-32、B410-32、B442-32、B451-32、B452-32、B427-32、B459-32、B460-32、B464-32、B464-34、B464-35、B465-32、B466-32、B477-32、B477-35 及び B718-35 (現在までに全ての類縁体を試験した) も同様に、モルモットとマウスの両方における LPS 誘導 TNF 産生を阻害した。類縁体 B464-34 と B531-35 とはモルモットにおいて最も効果的な阻害を示した (それぞれ、ED<sub>50</sub> = 0.04nM と 0.66nM); 類縁体 B477-32 と B531-35 とはマウスにおいて効果的な阻害を示した (それぞれ、ED<sub>50</sub> = 1.3nM と 2.26nM)。リポド A 類縁体 B214-32、B410-32、B442-32、B451-32、B452-32、B427-32、B459-32、B460-32、B464-32、B464-34、B464-35、B465-32、B466-32、B477-32、B477-35 及び B718-35 (現在までに全ての類縁体を試験した) は LPS により誘導される TNF 産生を阻害した。モルモット マクロファージに関する実験では測定された ED<sub>50</sub> は約 0.04nM~18.5nM の範囲であった。マウス マクロファージに関する実験で測定された ED<sub>50</sub> は約 1.0nM~1.

0  $\mu$ M の範囲であった。

#### 【 0 6 5 9 】 実施例 4

##### in vivo 評価 (動物実験)

BCG 感作マウス (上述) を (1) LPS 誘導 TNF 産生及び (2) LPS 誘導致死率に対するリポド A 類縁体の阻害効果を調べるための in vivo 評価系として、下記のように、用いた。

【 0 6 6 0 】 生後 5 週間の雄 C57BL / 6 マウス (上記) を BCG 2 mg 尾静脈内注入によって感作させた。注入の 10 日間後に、パイロジェン (発熱物質) を含まない 5 % グルコース溶液 (大塚製薬、日本、東京) に溶解した大腸菌 LPS (上記) を BCG 感作マウスの尾静脈を通して静脈内投与した。TNF 産生と致死率試験との両方のために 1 ~ 3  $\mu$ g / マウスまたは 1 ~ 6  $\mu$ g / マウスの濃度において、LPS を投与した。リポド A 類縁体に関する実験では、類縁体を 10 ~ 300  $\mu$ g / マウスの投与量において注入 LPS 溶液と混合して投与した。LPS 注入の 1 時間後に、血漿を採取し、ELISA アッセイによって分析した。敗血症性ショックに起因する致死率は LPS 注入後の 36 時間にわたって記録した。

【 0 6 6 1 】 リポド A 類縁体は LPS 投与後の TNF 産生を効果的に抑制した。類縁体 B318-32 と B531-35 はマウスにおけるインビボの TNF 産生を効果的に抑制した (それぞれ、ED<sub>50</sub> = 5.4  $\mu$ g / マウスと 16.2  $\mu$ g / マウス)。類縁体 B214-31、B214-32、B214-33、B218-32、B231-32、B235-32、B262-32、B274-32、B278-32、B286-32、B294-32、B313-32、B314-32、B318-32、B379-32、B380-32、B398-32、B399-32、B400-32、B406-32、B410-32、B415-32、B425-32 及び B426-32 も TNF 産生を阻害した。

【 0 6 6 2 】 モルモットにおいて実施した同様の実験では、これらの類縁体もインビボにおける LPS - 誘導 TNF 産生の有効な阻害体であった (類縁体 B214-32 に対して測定された最適 ED<sub>50</sub> = 7.5  $\mu$ g / モルモットと 5  $\mu$ g / モルモット)。

#### 【 0 6 6 3 】 実施例 5

##### リポド A 類縁体の LPS 刺激ウイルス産生の抑制

LPS は (これらの潜伏期において) 単球中又はマクロファージ中に存在するウイルスの産生を強力に刺激する

(例えば、ボメラント等、ジェイ、イクスプ、メド、(J. Exp. Med.), 172 : 253, 1990 ; マシヒ等、ジェイ、オブ アクアイヤード イム、デフィシエンシー シンドローム (J. of Acquired Imm. Deficiency Syndrome s), 3 : 200, 1990)。

HIV-1 の場合には、ウイルス産生の増加は LPS による直接の活性化と、TNF- $\alpha$  レベルの LPS を介する上昇 (LPS-mediated elevation) との両方による細胞の活性化に起因すると思われる。細胞活性化は HIV-1 NF- $\kappa$ B 結合部位への作用因子 (trans-acting factor) の結合増加を促進し ; これは、次に、ウイルス転写と複製とを増加させる (例えば、ドー等、プロ

ク、ナトル、アカド、サイ、ユーエスエイ、(Proc. Natl. Acad. Sci.), USA, 86 : 5974, 1989 を参照)。

【 0 6 6 4 】 ここに述べるリポド A 類縁体は HIV-1 複製の LPS を介する増加を阻害した。これは HIV-1 長末端反復配列 (LTR) 転写を監視するインビトロモデル系を用いて実証された。HIV-1 長末端反復配列 (LTR) の転写エンハンサーの活性化はウイルス複製と相関するので (コールマン等、AIDS 2 : 185, 1988 ; ナベルとパルチモア、ネイチャー, 326 : 711, 1987)、このアッセイはウイルス複製の、それ故ウイルス産生の信頼できる尺度を与える。

【 0 6 6 5 】 クロラムフェニコール アセチルトランスフェラーゼ (CAT) 遺伝子に、フレームとして、融合した HIV-1 LTR を含む構造体である、プラスミド HIV-1-LTR-CAT (ボメラント等、1990、上記文献) を、HB-101 細胞ギブコー BRL、ニューヨーク州グランドアイランド) 中に増殖させた。キアゲン (Qiagen) アフィニティカラムと製造者の使用説明書 (キアゲン社、カルフォルニア州チャトスワース) とを用いて、ホスト細胞抽出物からプラスミドを精製し、一時的に U937 細胞 (ATCC 受け入れ番号 No. CRL1593 ; アメリカン タイプ カルチャー コレクション ; メリーランド州ロックヴィル) 中へ一般的にボメラント等の方法 (1990、上記文献) によって感染させた (transfected)。

【 0 6 6 6 】 但し 80  $\mu$ M クロロキノン (プロメガ バイオテック、ウィスコンシン州マジソン) がトランスフェクション操作を通して存在し、10<sup>4</sup> U937 細胞は HIV-1-LTR-CAT 20  $\mu$ g 又は pCAT (すなわち、CAT 遺伝子のみを有する対照プラスミド ; プロメガ バイオテック、ウィスコンシン州マジソン) 10  $\mu$ g のいずれかを感染させた。

【 0 6 6 7 】 トランスフェクションの 24 時間後に、細胞をリポド A 類縁体 (典型的には 0.0 ~ 1.0  $\mu$ M の濃度において) を用いて又は用いないでインキュベートした。インキュベーションの 30 分後に、ホルボル ミリスター アセテート (PMA ; シグマ ケミカル社、ミズリー州セントルイス) を 50 ng / ml で、大腸菌 0111 : B4 LPS (上記) を 100 ng / ml で細胞に加え、インキュベーションをさらに 24 時間進行させた。次に、細胞を回収し、アウスベル等のカレント プロトコールス イン モレキュラー バイオロジー、ジョン ウィリーアンドサンズ、ニューヨーク州ニューヨーク、1987 に述べられているように、溶解し、抽出物蛋白質濃度をピアス ケミカル社 (イリノイ州ロックフォード) のマイクロ BCA プロテイン アッセイ系 (Micros BCA Protein Assay System) を用いて測定し、CAT 活性をバイオテック アップデート 5 (2) : 28 (ノーベル フルオール ディフュージョン CAT アッセイ ファシリテーター サンプル プロセッシング アンド アナリシス、デュボン社発行、バイオテクノロジー システムズ、デラウェア州ウィルミントン) に述べられているように、クロラムフェニコール

のアセチル化率(DPM/min)として分析した。リピドA類縁体B398-32は LTR-CAT 転写のLPS を介する誘導を85 nMの平均IC<sub>50</sub>によって阻害した。

【0668】HIV-1 LTR-CAT 融合遺伝子を安定に移入させたU937細胞系を用いて、同様な結果が得られた。このような安定移入した細胞系の1つ、すなわちラタム等(セル. イムノル.(Cell. Immunol.), 129:513, 1990)のU938細胞系を用いて、実験を実施した。ラタム等(1990、上記文献)に述べられているように細胞を培養し、10<sup>6</sup>細胞をリピドA類縁体(0.0~1.0 μMの濃度)によって処理した。類縁体添加の30分後に、細胞をホルボル ミリスレート アセテート(0.33ng/mlの濃度、上記)と大腸菌0111:B4LPS(33ng/mlの濃度、上記)とによって処理した。細胞をさらに24時間培養し、回収し、CAT 活性に関して上述のように分析した。結果は、B477が15nMのIC<sub>50</sub>において HIV LTR の LPS刺激活性化を抑制することを実証する。類縁体B398-32、B400-32、B427-32、B464-32及びB466-32も同様に、15~260nMの範囲のIC<sub>50</sub>によってLPS 刺激HIV LTR 活性化を抑制した。B464-32も同様に、他のグラム陰性菌(例えば、ネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium*)のLPSによって仲介される HIV-LTR 活性化を阻害した。

【0669】NF-κB 調節される転写制御は HIV-1 に特有ではない。アカゲザル ウィルス-40(SV-40)のゲノムを含めた、他のウィルスゲノムはその初期プロモーターのエンハンサー要素内にNF-κB 結合部位を含む(ナカムラ等、ジェイ. バイオル. ケム.(J. Biol. Chem.), 264:20189, 1989)。pCATと名付けられた、SV-40プロモーターエンハンサーCAT 融合遺伝子を含むプラスミド構造体(プロメガ バイオテック)を上記のように、U937細胞に一時的に感染させた。10<sup>6</sup>細胞/プレートをリピドA類縁体(0.0、0.1又は1.0 μMの濃度)によって処理した。類縁体添加の30分後に、細胞をホルボルミリスレート アセテート(50ng/mlの濃度)と大腸菌0111:B4LPS(100ng/mlの濃度)とによって処理した。細胞をさらに24時間培養し、回収し、上述のように、CAT 活性に関して分析した。LPS 刺激CAT 表出はリピドA類縁体B398-32によって阻害又は完全にブロックされた。もう1つの“実験5”では、LPS 刺激CAT 表出がリピドA類縁体B466-32によって阻害又は完全にブロックされた。これらの結果は、ここに述べるリピドA類縁体がSV-40複製の LPSを介する増加を効果的に抑制することを実証した。

【0-6-7-0】ここに述べるリピドA類縁体は、その複製が直接又は間接的にNF-κB 調節領域によって調節され

るウィルスの活性化を同様に抑制するかもしれない。このようなウィルスには、サイトメガロウィルス又はヘルペスウィルス(例えば、単純ヘルペス)があるが、これらに限定される訳ではない。さらに、インフルエンザウィルス活性化(単球及びマクロファージ中における)はLPSによって強化され(ナイン等、ジェイ. イムノル.(J. Immunol.), 145:1921, 1990)、TNF-αの強化された放出がインフルエンザAと細菌感染症との組み合わせの観察された合併症に関係しているため、本発明のリピドA類縁体はインフルエンザウィルス活性化をも抑制するであろう。

#### 【0671】治療法

ここに述べるリピドA類縁体はLPSを介する疾病の治療又は予防のための治療法および治療・予防剤を提供する。このような疾病としては、グラム陰性菌血症(発熱、全身炎症、散在性脈管内凝固(DIC)、低血圧、急性腎不全、成人呼吸促進症候群、肝細胞破壊、劇症肝炎及び/又は心不全のその付随症候群を伴う)に起因する内毒素血症、敗血症症候群(敗血症性ショックを含む)；ならびに潜在性又は活性ウィルス感染症(例えば、HIV-1、サイトメガロウィルス、単純ヘルペスウィルス及びインフルエンザウィルスによる感染)のLPSを介する増悪等があるが、これらに限定される訳ではない。

【0672】リピドA類縁体は典型的に、薬剤学的に受容される製剤として、例えば生理的食塩水又は5%グルコースを含む(類縁体の溶解性を高めるために)生理的食塩水中に溶解して、投与される。投与は適当な経路で行われるが、通常は静脈内注射又は輸液によって静脈内投与される。リピドA類縁体をウィルス感染症の治療のために製造する場合には、適当な殺ウィルス剤と組み合わせ投与することができる。リピドA類縁体は凍結乾燥の状態で保存される。

【0673】リピドA類縁体は標的細胞のLPS 活性化を適切に阻害する用量で投与される；一般に、このような用量は、好ましくは0.001~500mg/患者、より好ましくは0.01~300mg/患者、最も好ましくは0.01~100mg/患者の範囲内である。

【0674】尚、本発明の代表的化合物の一つであるリピドA類縁体B531-35(5%グルコース溶液)について、雄C57BL/6 マウスに100 μg 及び300 μg/マウスを用い、尾静脈より注入したところ、臨床症状、血液及び血液生化学値、臓器重量に何ら変化は見られなかった。

## フロントページの続き

(72)発明者 浅野 修

茨城県つくば市二の宮 1 - 1 9 - 1 2 マ  
ノワール二の宮 5 0 1

(72)発明者 川田 カ

茨城県つくば市松代 4 丁目 1 2 - 1 - 2 0  
1

(72)発明者 小林 精一

茨城県土浦市中高津 2 - 1 0 - 2 6

(72)発明者 ダニエル ビー ロシニョール

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 1 8  
1 0 , アンドバー, ブラディー ループ  
1 9